

## Патогенетическая терапия сердечной недостаточности: бета-адреноблокаторы

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.\*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Москва, Россия

В статье рассматриваются ключевые аспекты патогенеза сердечной недостаточности (СН), обосновывающие необходимость применения  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ). Приводятся данные клинических и экспериментальных исследований, подтверждающие эффективность и утверждающие необходимость применения этого класса средств у больных с СН. Уделяется внимание особенностям дозирования  $\beta$ -АБ и их применения в различных ситуациях.

**Ключевые слова:** симпатoadренальная система, функциональный класс, титрация дозы.

Поступила 20/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 68-70

### Pathogenetic therapy of heart failure: beta-adrenoblockers

Shayduk O. Yu., Taratukhin E. O.\*

N. I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russia

The paper discusses key aspects of the chronic heart failure (CHF) pathogenesis, which justify the use of  $\beta$ -adrenoblockers ( $\beta$ -AB) in the treatment of CHF. The authors present the clinical and experimental evidence confirming the effectiveness of these agents in CHF patients. Dose titration and the use of  $\beta$ -AB in various clinical groups are also discussed.

**Key words:** sympatho-adrenal system, functional class, dose titration.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 68-70

По данному в авторитетном руководстве Braunwald's определению, сердечная недостаточность (СН) — это прогрессирующее расстройство, возникающее после некоторого «индексного» события с разовым или повторяющимся повреждением сократительного миокарда и потерей механической силы для осуществления кровообращения. Таким событием может быть однократное повреждение — инфаркт миокарда (ИМ), постоянная перегрузка — артериальная гипертензия (АГ) или прогрессирующее повреждение — кардиомиопатия (КМП), миокардит. Вследствие действия этиологического фактора происходит нейрогуморальная перестройка, цель которой — сохранить гемодинамику на должном уровне. Наиболее важными участниками компенсации являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), система цитокинов и симпатoadренальная система (САС). Их работа на короткий срок способна восстановить кровообращение, однако она истощает миокард и вызывает вторичное повреждение кардиомиоцитов (КМЦ). С течением времени асимптоматическая компенсированная СН трансформируется в с имптоматическую — декомпенсированную [1].

Активация симпатической нервной системы (СНС) и снижение тонуса парасимпатической — важнейший фактор компенсации СН. В норме барорецепторы «высокого давления» в каротидном синусе и дуге аорты, а также сердечно-легочные механорецепторы «низкого давления» тормозят симпатическую активность. Активируют ее периферические хеморецепторы, в частности, расположенные в скелетных мышцах. В покое у здоровых людей преобладает ваготония, вариабельность

сердечного ритма (BCP) у них высокая. В случае необходимости ускорения кровообращения (при увеличении работы мышц) повышаются артериальное давление (АД) и частота сокращений сердца (ЧСС). Симпатическая стимуляция мышц периферических сосудов и секреции ренина почками в норме также минимальны. При развитии недостаточности насосной функции сердца, т.е. увеличении времени циркуляции крови — уменьшении минутного объема (МО), происходит смещение вегетативной регуляции в сторону СНС. Выделение норадреналина в плазму крови увеличивается, а его обратный захват уменьшается. Ткань сердца реагирует на циркулирующие медиаторы, в т.ч., благодаря активации  $\beta_1$ -рецепторов. Увеличивается ЧСС и их сила. Активация  $\alpha_1$ -адренорецепторов также приводит к повышению скорости и силы сокращения миокарда, росту периферического сосудистого сопротивления (ПСС). Параллельно происходит активация секреции ренина почками, реабсорбция натрия, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Все эти процессы способствуют росту потребности миокарда в кислороде, усугубляя повреждение. Гиперсимпатотония и гипернатриемия, а впоследствии — гипокалиемия, приводят к развитию нарушений ритма сердца [2].

Особой разновидностью является СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Ее основной причиной считается диастолическая дисфункция миокарда. Наполнение ЛЖ страдает при ухудшении его релаксации, которая зависит от трех факторов: систолической нагрузки, инактивации КМЦ, временной и пространственной одновременности распределения нагрузки

и инактивации КМЦ. Повышение нагрузки на ЛЖ изменяет работу протеинкиназы А – рецепторного механизма, который регулирует фосфорилирование тропонина I (Тр I). Это значит, что высокое конечно-систолическое давление в ЛЖ тормозит дефосфорилирование Тр I и релаксацию миокарда. К другим причинам диастолической дисфункции относятся нарушение гомеостаза кальция, разрастание соединительной ткани в миокарде, ишемия. В дальнейшем происходят сходные с систолической СН сдвиги в работе регуляторных систем, включая САС.

Патогенетическая терапия СН подразумевает блокаду нейрогуморальных влияний на систему кровообращения, возникающих в связи с ее адаптацией к снижению МО сердца. В отличие от этиотропной терапии, которая сложна или невозможна (кардиохирургические вмешательства, трансплантация сердца и т.д.), патогенетическая доступна и эффективна. Среди возможных мишеней лекарственных препаратов необходимо обратить внимание на симпатическую активность как на одно из важнейших звеньев прогрессирования СН. Главным посредником негативного влияния СНС на сердце являются  $\beta_1$ -рецепторы. Применение адреноблокаторов, не сразу широко распространившееся в практике, в итоге стало серьезным достижением фармакотерапии этого заболевания. Среди препаратов данного класса достоверное положительное влияние на продолжительность жизни больных и качество жизни (КЖ) показали неселективный  $\alpha$ - $\beta$ -АБ карведилол, селективный  $\beta_1$ -АБ метопролол и высокоселективный  $\beta_1$ -АБ бисопролол [3]. Мнение о возможном риске падения сократимости и проводимости миокарда при назначении  $\beta$ -АБ пересмотрено, и сегодня эти препараты являются обязательными для лечения СН [4, 5, 7].

С целью определения новых путей эффективности рассматриваемого класса препаратов изучен молекулярный механизм снижения  $\beta$ -АБ неблагоприятного действия норадреналина – GPCR-киназный (G-protein coupled receptor kinase – связанная с G-белком рецепторная киназа) путь надпочечников. В эксперименте показано, что блокада  $\beta$ -адренорецепторов бисопрололом уменьшает активность данного фермента, и это ведет к снижению концентрации норадреналина в плазме крови. Такой эффект, безусловно, важен для понимания благоприятного эффекта терапии на состояние больных с СН [11]. В эксперименте показана эффективность бисопролола в отсрочивании правожелудочковой недостаточности при легочной гипертензии (ЛГ) [15].

Проведено исследование влияния  $\beta$ -АБ на отношение фосфокреатин/АТФ КМЦ у пациентов с СН, получавших бисопролол или карведилол. Это соотношение тем выше, чем лучше функциональное состояние миокарда, поскольку отражает сохранность высокоэнергетических фосфатов в КМЦ. При помощи 31-фосфор-радиоактивной метки методом магнитно-резонансной спектроскопии авторами установлено, что увеличение исследуемого соотношения происходит параллельно клиническому улучшению: рост толерантности к физической нагрузке (ТФН), ФВ, уменьшение функционального класса (ФК) NYHA как на фоне приема карведилола, так и бисопролола [14].

Отмечена важность применения  $\beta$ -АБ уже у асимптоматических пациентов [10]. Хотя до сих пор крупномасштабных клинических исследований таких больных

не проводилось, назначение им бисопролола или другого  $\beta$ -АБ является патогенетически обоснованным. Ранняя блокада симпатического влияния на миокард предупредит чрезмерно активный апоптоз КМЦ, их перегрузку, а значит, сможет затормозить ремоделирование миокарда.

В исследовании CIBIS ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) пожилых пациентов с СН показано увеличение ТФН, улучшение общего состояния и даже увеличение ФВ ЛЖ при приеме  $\beta$ -АБ в течение 12 нед. в сравнении с не принимавшими их (в эту группу входили пациенты, не принимавшие  $\beta$ -АБ ранее) [6].

Для пожилых пациентов отмечается особенность дозирования  $\beta$ -АБ в зависимости от основного ритма сердца. Синусовый узел у них сильнее блокируется этими препаратами, а потому при мерцательной аритмии возможно назначение более высоких доз. Больным СН проводилась титрация дозы бисопролола до достижения клинически выраженного улучшения: по данным теста 6-минутной ходьбы, опросников, ФВ ЛЖ, общей оценки ФК. При мерцательной аритмии достоверно чаще удавалось достичь целевой дозы препарата, тогда как при синусовом ритме ее увеличение тормозила брадикардия [8].

О том, что начинать терапию нужно с минимальных доз и повышать их до тех пор, пока позволяет ЧСС, представлен и в обзоре [9]. Для бисопролола минимальная доза 1,25 мг, и даже если у пациента есть obstructивные заболевания бронхов, она считается безопасной. Эффективность лечения достигается вместе с урежением ЧСС, а потому адекватная медикаментозная брадикардия – основная цель терапии  $\beta$ -АБ. По данным анализа субпопуляции исследования CIBIS-ELD описана титрация доз  $\beta$ -АБ у пациентов, отмечая достоверное урежение ЧСС на каждой ступени (12,5/25/50/100%). При этом достигнутая доза зависела от исходной ЧСС, став наибольшей в группе с исходной ЧСС 84 уд./мин. Клиническая эффективность оказалась сопоставимой во всех группах. В анализе подчеркивается, что именно уровень ЧСС должен быть взят за основу при титрации доз  $\beta$ -АБ. Попытки сформулировать конкретные целевые дозировки нецелесообразны [16].

Выполнен мета-анализ 28 клинических исследований  $\beta$ -АБ при СН. Суммарно проанализированы 14829 пациентов, получавших терапию бисопрололом, карведилолом или метопрололом. Установлено, что для любой популяционной группы эффект препаратов был достоверно положительным и выразался, в первую очередь, в снижении риска внезапной сердечной смерти (ВСС). У мужчин эффективность терапии оказалась выше, чем у женщин [12].

Вопрос безопасности  $\beta$ -АБ при сахарном диабете (СД) обсуждается в исследовании 125 пациентов с СД 2 типа (СД-2) и систолической СН [13]. Пациенты были распределены в подгруппы терапии бисопролола и карведилола; средняя длительность лечения составила ~2 года. Оба препарата одинаково эффективно снизили концентрацию гликированного гемоглобина: финальное среднее значение для карведилола составило 7,3 ммоль/л, для бисопролола – 6,9 ммоль/л. Сделан вывод о том, что СД-2 не является противопоказанием для назначения  $\beta$ -АБ [13].

Другим камнем преткновения для  $\beta$ -АБ являются хронические obstructивные заболевания легких (ХОБЛ). Они часто сопутствуют как СН, так и АГ, и являются основной причиной недостаточно широкого применения

$\beta$ -АБ у пациентов, которым эти препараты показаны. Было проведено исследование бисопролола и карведилола при ХОБЛ и СН. В исследование вошли 63 пожилых пациента с сочетанием СН ФК II (NYHA) и ХОБЛ стадии 2 (GICOLD). Отмечено, что ухудшение функции внешнего дыхания имело место только в группе карведилола, где у одного пациента развилась одышка с сухими хрипами и где не было отмечено прироста объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1). В группе бисопролола, напротив, произошло достоверное увеличение FEV1 с 1561 мл до 1698 мл. В целом, в группе бисопролола побочных эффектов (ПЭ) было отмечено меньше [17]. О подобной ситуации известно по данным анализа субпопуляции исследования CIBIS-ELD. При сравнении применения доз карведилола и бисопролола у 883 пациентов отмечено, что достижение целевой дозы препаратов было ограничено ПЭ в обоих случаях. Однако для карведилола это были проблемы с функцией внешнего дыхания, тогда как для бисопролола – брадикардия. У карведилола было больше и других, не зависящих от дозы, ПЭ [18].

Необходимость применения  $\beta$ -АБ при застойной СН сегодня не вызывает сомнений. Их эффективность базируется на том, что они блокируют ключевой механизм ее патогенеза и декомпенсации – нарушенную активацию САС. Повышенный уровень норадреналина действует на почки, активируя ренин и вызывая задержку натрия и жидкости, действует на периферические сосуды, повышая их тонус, действует на миокард, подстегивая его

сократимость, увеличивая ЧСС, повышая потребность в кислороде. Все это ведет к прогрессированию изменений в сердце, его ремоделированию, развитию нарушенного ритма и снижению ФВ ЛЖ.  $\beta$ -АБ различными механизмами, многие из которых до сих пор только исследуются, блокируют негативное влияние симпатической системы на кровообращение.

Практически во всех случаях, за исключением специфических, препаратами выбора должны быть высоко-селективные  $\beta_1$ -АБ, в частности, бисопролол (Бисогамма®, ВЕРВАГ ФАРМА ГмбХ и Ко. КГ, Германия), для которого показано достоверное снижение смертности и улучшение КЖ больных с СН. Бисопролол (Бисогамма®) не ухудшает функцию внешнего дыхания при нетяжелой ХОБЛ, способствует компенсации СД-2, улучшает ФК СН и ТФН. Он входит в первую линию рекомендованных при СН лекарственных препаратов и должен назначаться таким больным, начиная с минимальной дозы 1,25 мг 1 раз в сут. В дальнейшем следует титровать дозу с учетом ЧСС и клинических признаков компенсации состояния пациентов до максимальной дозы 10 мг/сут. Необходимо учитывать АД пациентов, поскольку бисопролол является антигипертензивным средством. К другим состояниям, ограничивающим применение этого препарата, относятся тяжелая бронхиальная астма, тяжелая рефрактерная к лечению хроническая и острая СН, беременность и кормление грудью.

## Литература

1. Libby P, Bonow L, Zipes D, et al. Braunwald's Heart Disease. 8th ed / Elsevier. - 2008
2. Floras JS. Alterations in the sympathetic and parasympathetic nervous system in Heart Failure. In Mann DL [ed]: Heart Failure: A companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier 2004.
3. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. Lange 2011.
4. National Guidelines for Heart Failure. 3rd ed. Heart Failure 2010; 1(11). Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН (третий пересмотр). Серд недостат 2010; 1(11).
5. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. AHA Scientific Statement: Decision Making in Advanced Heart Failure. Circulation 2012; 125: 1928-52.
6. Dekleva M, D ngen HD, Goeblich G, et al. Beta-blockers therapy is associated with imroved left ventricular systolic function and sustained exercise capacity in elderly patients with HF - CIBIS-ELD substudy. Aging Clin Exp Res 2012; Nov 12 (PMID 23147869).
7. Cowie MR. Recent developments in the management of heat failure. Practitioner 2012; 256(6): 25-9.
8. Stankovic I, Nescovic AN, Putnikovic B, et al. Sinus rhythm versus atrial fibrillation in elderly patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2012; Jun 21 (PMID 22726401).
9. Ong HT, Ong LM, Kow FP. Beta-blockers for heart failure: an evidence based review answering practical therapeutic questions. Med J Malaysia 2012; 67(1): 7-11.
10. Sarraf M, Francis GS. Beta-blockers in stage B: a precursor of heart failure. Heart Fail Clin 2012; 8(4): 237-45.
11. Rengo G, Lympelopoulous A, Zincarelli C, et al. Blockade of beta-adrenoreceptors restores the GRK2-mediated adrenal alpha-2-adrenoreceptor-catecholamine production axis in heart failure. Br J Pharmacol 2012; 166(8): 2430-40.
12. He YM, Yang XJ, Zhao X, et al. Beta-blockers in heart failure: benefits of beta-blockers according to varying male proportions of study patients. Clin Cardiol 2012; 35(8): 505-11.
13. Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta-blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. Cardiovasc Diabetol 2012; 14: 11-4.
14. Spoladore R, Fragasso G, Perseghin G, et al. Beneficial effects of beta-blockers on left ventricular function and cellular energy reserve in patinets with heart failure. Fundam Clin Pharmacol 2012; Feb 9.
15. de Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJ, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. Circ Heart Fail 2012; 5: 97-105.
16. Gelbrich G, Eldermann F, Inkrot S et al. Is target dose the treatment target? Int J Cardiol 2012; 155(1): 160-6.
17. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with CHF and COPD: a randomized trial. Respir Med 2011; 105: 44-9.
18. Duengen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Gail 2011; 13(6): 670-80.