

β-адреноблокаторы в кардиологической практике

А.А. Гарганеева

НИИ кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Beta-adrenoblockers in cardiology practice

A.A. Garganeeva

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

В статье представлены актуальные и спорные вопросы использования бета-адреноблокаторов (β-АБ) у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), при сердечной недостаточности (СН), сахарном диабете (СД) и в периоперационном периоде у пациентов, которым выполнялись некардиальные хирургические вмешательства с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). β-АБ являются гетерогенным классом лекарств, различающихся не только по физико-химическим свойствам, но и по степени избирательности действия на разные подвиды адренорецепторов, а также по дополнительным свойствам, в связи с чем, не всегда правомерно говорить о “класс-эффекте” этих препаратов. Обсуждается целесообразность для подтверждения или опровержения наличия “класс-эффекта” и соответственно равного влияния на прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией проведение крупных, независимых, прямых, сравнительных рандомизированных клинических исследований (РКИ) препаратов одного класса.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, бета-адреноблокаторы, “класс-эффект”, влияние на прогноз.

This article is focused on actual and disputable points of use of beta-blockers for decrease of cardiovascular events in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure, diabetes mellitus and after non-cardiac surgical operations. Class of beta-blockers is very heterogeneous group of drugs which have different physical and chemical properties, various beta-receptor's selectivity and additional characteristics. That is why the popular concept of “class-effect” seems not valid for this particular pharmaceutical class. The need for independent direct comparisons of different beta-blockers in randomised controlled trials is discussed.

Key words: Cardiovascular disease, beta-adrenoblockers, class effect, influence on prognosis.

Сегодня трудно представить практику кардиолога без использования β-адреноблокаторов (β-АБ). Этот класс лекарственных средств является базисной терапией многих форм ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что β-АБ снижают риск внезапной смерти (ВС), повторного инфаркта миокарда (ИМ). Убедительно доказано, что β-АБ снижают смертность при сердечной недостаточности (СН) [1]. Применение β-АБ, по-прежнему, является одним из основных компонентов лечения и других заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), тяжелые аритмии сердца.

Вместе с тем, за последние годы появились публикации, заставившие усомниться в, казалось бы, очевидной клинической эффективности данно-

го класса лекарственных средств. Пожалуй, основной критике подверглась целесообразность применения β-АБ при неосложненной АГ. Однако, вспоминая динамику отношения медицинской общественности к антагонистам кальция (АК), есть все основания не делать поспешных выводов.

В данной обзорной статье приводится взгляд на β-АБ с позиций практического кардиолога, которому приходится учитывать все возможные факторы: и современные рекомендации, и стандарты лечения, и научную доказательную базу, и собственный клинический опыт, а также приверженность больных лечению, и, наконец, экономические аспекты использования того или иного лекарственного средства.

©Гарганеева А.А., 2010
e-mail: aag@cardio.tsu.ru
Тел.: (3822) 56 52 75

[Гарганеева А.А. — руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии].

β -АБ один из наиболее изученных и апробированных классов препаратов. Их история насчитывает > 50 лет. В 60-х годах прошлого века впервые был синтезирован пропранолол - родоначальник клинического использования β -АБ. Позже были обнаружены антигипертензивные и антиангинальные свойства β -АБ. При изучении профиля безопасности первой генерации β -АБ было установлено, что представители этого класса препаратов способствовали развитию бронхоспазма у больных с хроническими заболеваниями легких и метаболических нарушений, подвергая сомнению целесообразность их назначения больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Установленный в 80-х годах прошлого столетия отрицательный инотропный эффект β -АБ послужил поводом к запрету на их использование у больных с СН [3]. Интересными и неожиданными явились результаты завершившегося в 1982г исследования ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial), в котором терапия пропранололом привела к снижению ВС на 47% и на 30% общей (ОС) и сердечно-сосудистой смертности у больных с СН [4]. Однако, полученные данные на тот период противоречили официальному мнению, и еще целое десятилетие до получения результатов известного исследования MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial), в котором метопролол тартрат доказал преимущество клинического использования β -АБ у больных с хронической СН (ХСН), β -АБ были противопоказаны для лечения этой категории пациентов [5,39].

Результаты полувекового изучения эффективности и безопасности новых поколений и представителей β -АБ не только реабилитировали этот класс лекарственных средств при ХСН, но доказали высокую эффективность β -АБ в лечении широкого спектра ССЗ. Их роль оказалась настолько велика, что известный физиолог Джеймс Блэк с группой ученых в 1988г был удостоен звания Нобелевского лауреата в области медицины за создание нового класса лекарственных препаратов [6].

На сегодняшний день получены убедительные доказательства высокой эффективности β -АБ в снижении сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в профилактике риска ВС, смертности больных высокого сердечно-сосудистого риска, в т.ч., перенесших ИМ, в снижении риска развития коронарных катастроф.

Вместе с тем, с учетом различий по физико-химическим свойствам, возникает вопрос: все ли β -АБ одинаково эффективны?

Фармакологические свойства различных β -АБ

β -АБ - гетерогенная группа лекарств, различающихся не только по химической структуре, но и по степени избирательности действия на разные адренорецепторы, а также по дополнительным свойствам.

Согласно современным представлениям β -АБ подразделяют на 4 подгруппы в зависимости от фармакологических свойств: по селективности - на селективные и неселективные; по липофильности - на липофильные, гидрофильные и амфотропные; выделяют β -АБ с собственной симпатомиметической активностью (ССА) и с дополнительным периферическим вазодилатирующим действием [7].

Несмотря на то, что β -АБ действуют, в основном, как антагонисты по отношению к β -адренорецепторам, в то же время некоторые из известных препаратов этого класса одновременно оказывают слабый агонистический эффект на те же рецепторы, т.е. им свойственна ССА.

Клинические исследования, выполненные на настоящий период, не дают основания считать, что β -АБ с ССА, оказывают более выраженный антиангинальный эффект и позитивно влияют на прогноз больных с ССЗ [8].

Несмотря на общую для всех препаратов группы способность блокировать β -адренорецепторы, эти лекарственные средства различаются по степени избирательности действия на разные адренорецепторы, а также по наличию дополнительных свойств.

Как известно, существуют 2 основных типа β -адренорецепторов - β_1 и β_2 -адренорецепторы. Неселективные β -АБ (пропранолол, надолол и др.) действуют в одинаковой степени на оба рецептора. Селективные β -АБ (метопролол, атенолол, бисопролол и др.) в большей степени влияют на β_1 -адренорецепторы, расположенные, главным образом, в сердце.

Существуют и β_3 -адренорецепторы. Известно, что они регулируют липолиз, термогенез, релаксацию мочевого пузыря. Их активация предполагает возможный подход к лечению ожирения, сахарного диабета 2 типа и нарушений мочеиспускания. Экспериментальные работы в этом направлении сейчас ведутся [9].

Согласно данным литературы селективность к β_1 -адренорецепторам, (кардиоселективность) позволяет избежать ряда существенных побочных эффектов: снижается возможность развития констрикции периферических сосудов, уменьшается склонность к бронхоспазму, уменьшается риск гипогликемии у больных с сопутствующим СД.

Высказывается мнение, что антигипертензивное действие селективных β -АБ несколько выше, чем неселективных. Однако, известно, что β_1 -селективность снижается или полностью исчезает при применении высоких доз селективных β -АБ. В этой связи ни один β -АБ не является полностью безопасным для больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), многолетним стажем курения и у больных СД, получающих инсулин [7].

Более того, по мнению Оrie L.H. и соавт. (2009) селективность ни в коей мере не определяет эффективность β -АБ: "...при стенокардии и артериальной

гипертензии кардиоселективные препараты столь же эффективны, как и неселективные препараты” [10].

В качестве примера можно привести результаты крупного клинического исследования COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), в котором использование неселективного β_1 , β_2 , а также α_1 -АБ карведилола позволило снизить риск смерти у больных с ХСН на 35% [11].

Важное клиническое значение имеют и такие физико-химические свойства β -АБ как растворимость в жирах и воде. По этим свойствам все β -АБ можно разделить на гидрофильные, липофильные и амфотерные. Липофильные β -АБ быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта и метаболизируются в кишечной стенке и печени (эффект первого прохождения). Гидрофильные препараты абсорбируются не полностью из желудочно-кишечного тракта и выделяются почками в неизменном виде. Элиминация замедляется, когда снижается скорость клубочковой фильтрации, т.е. у пожилых пациентов, при хронической почечной недостаточности. Амфотерные β -АБ занимают промежуточное положение [12].

Через стенку капилляров, имеющую характер пористой мембраны, большинство лекарств проходит относительно свободно. Гидрофильные соединения, хорошо растворимые в воде, достаточно легко попадают в интерстициальное пространство. Однако через белково-фосфолипидные мембраны клеток они практически не диффундируют. В то время как липофильные соединения хорошо проникают через эндотелий капилляров и клеточные мембраны, что, по-видимому, может объяснять их высокую органопротективность [13].

Затруднено прохождение многих лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер, а соответственно, и способность высокоэффективно защищать головной мозг, являющийся органом-мишенью, в частности, при АГ. Это связано с особенностями строения капилляров мозга. Гидрофильные β -АБ практически не проникают через гематоэнцефалический барьер, в то время как липофильные молекулы легко проникают в ткани головного мозга. Согласно распространенной точке зрения, жирорастворимые (липофильные) β -АБ, в большей степени проникая в мозг, вызывают больше побочных эффектов, связанных с центральной нервной системой. Однако эта гипотеза не позволяет объяснить, почему гидрофильный атенолол нарушает некоторые сложные психологические функции в большей степени, чем липофильный метопролол, а также способность последнего улучшать психическую работоспособность, в частности когнитивную функцию [14].

Интересной представляется точка зрения выдающегося канадского кардиолога М. Габриела Хана. Он считает, что “липофильность обеспечивает высокие концентрации лекарства в головном мозге, способствуя блокированию симпатической активности

гипоталамуса и увеличению тонуса n. vagus в большей степени, чем гидрофильные средства. Возможно, с этим и связана способность липофильных β -АБ предотвращать ВС. Кажется, что эта информация не донесена до клиницистов или исследователей” [15].

Есть основания считать, что значение липофильности действительно не достаточно хорошо изучено и недооценено в клинической практике, т.к. именно липофильные β -АБ обладают самой большой доказательной базой в отношении улучшения прогноза, в т.ч. имеют убедительные доказательства способности снижать риск ВС. Soriano J.B. и соавт., проанализировав 71 рандомизированное, контролируемое исследование (РКИ), показали, что липофильные β -АБ в большей степени снижали смертность по сравнению с гидрофильными [16].

Поскольку липофильные β -АБ обычно имеют относительно короткий период полувыведения, в последние два десятилетия была доказана возможность успешного применения их в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Лекарственная форма при этом приобретает важное значение, поскольку позволяет достичь более стабильных концентраций β -АБ в плазме крови, что в свою очередь, способно повлиять на безопасность и переносимость препарата, например, у больных с нестабильной гемодинамикой или с ХСН.

Одной из лекарственных форм модифицированного высвобождения являются таблетные системы доставки, представляющие собой технологию замедленного высвобождения, когда действующее вещество представлено в виде множества отдельных микросфер (пеллет), находящихся внутри таблетки (их диаметр обычно - 0,3-0,5 мм, количество исчисляется сотнями). При растворении таблетки они действуют как самостоятельная единица и способны обеспечить контролируемое высвобождение и сходную кинетику разных солей метопролола. Примером, может являться появившийся в России в 2009г Эгилон Ретард (ЭГИС, Венгрия) в новой таблетной форме препарата, которая заменила прежнюю матриксную форму. Согласно досье препарата, новый Эгилон Ретард имеет фармакокинетику равную метопролола сукцинату замедленного высвобождения [17].

β -АБ в лечении АГ

В настоящее время не вызывает сомнения ведущая роль нейрогуморальной дисрегуляции в патогенезе АГ. При этом увеличение сердечного выброса и повышение ПСС, основные патогенетические механизмы АГ, контролируются симпатической нервной системой. В этой связи, безусловно обоснованным стандартом антигипертензивной терапии долгие годы оставались β -АБ.

В последнее время большой резонанс получил мета-анализ S. Bangalore и соавт. (2008), включивший 12 РКИ с общим количеством 112 тыс. пациентов с АГ. Целью исследования была оценка эффективности β -АБ в первичной профилактике СН у больных

АГ [18]. Результаты оказались неожиданными: по сравнению с другими антигипертензивными препаратами использование β -АБ в терапии АГ не показало никаких преимуществ перед другими классами лекарственных средств. Анализ вторичных исходов показал, что, несмотря на характерное и для других классов снижение ОС, сердечно-сосудистой смертности и риска возникновения ИМ, использование β -АБ было связано с увеличением на 19% риска инсульта (МИ) у пожилых больных АГ.

Выводы, которые делают исследователи: у больных АГ первичная профилактика ССО существенно зависит от величины снижения АД. По сравнению с другими антигипертензивными средствами β -АБ оказывают сопоставимый эффект, однако, учитывая повышенный риск МИ у пожилых пациентов, β -АБ должны быть исключены из первой линии терапии АГ. Сомнения в целесообразности применения β -АБ у больных неосложненной АГ, при метаболическом синдроме, при нарушении углеводного и липидного обменов возникли и на основании результатов ряда других крупных исследований: MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [19-23], что в конечном итоге нашло свое отражение в Британских рекомендациях по лечению АГ [24].

В мета-анализе данных Регистра Контролируемых Исследований Кохрейна, включавшем 13 РКИ и > 91 тыс. больных, было показано, что β -АБ менее эффективно снижали риск МИ по сравнению с ИАПФ при сопоставимом их эффекте с ИАПФ, диуретиками (Д) и антагонистами кальция в отношении снижения риска осложнений ИБС [25]. Вместе с тем, справедливости ради необходимо отметить, что во всех перечисленных исследованиях использовался преимущественно гидрофильный атенолол.

Далеко не все ведущие кардиологи разделяют пессимизм относительно эффективности β -АБ при АГ. Так Cockcroft J. резонно замечает, что β -блокада является важнейшим инструментом в руках врача. Многие претензии к β -АБ имеют прямое отношение исключительно к атенололу и, в частности, в мета-анализе Бангалора [26] подавляющее большинство больных (78%), как уже было отмечено, получали именно этот β -АБ. Безусловно, трудно экстраполировать данные этих мета-анализов на другие β -АБ, тем более что в настоящее время существуют селективные β -АБ, такие как метопролол, бисопролол, бетаксолол, а также β -АБ с дополнительными периферическими вазодилатирующими свойствами, убедительно доказавшие в многочисленных крупномасштабных исследованиях положительное влияние на прогноз больных АГ.

В этой связи интересным представляется исследование Dhakam Z. (2008), выполненное у пациентов с изолированной систолической АГ, по влиянию небиволола и атенолола на центральную гемодинамику. В результате двойного слепого, перекрестного, когортного исследования ($n=16$) было установлено, что, несмотря на сопоставимое снижение периферического АД, небиволол в большей степени снижал аортальное пульсовое АД (50 ± 2 vs 54 ± 2 мм рт.ст.; $p=0,02$) по сравнению с атенололом. Впрочем, отражается ли этот гемодинамический эффект на прогнозе лечения еще предстоит доказать [27].

Вывод, который делает Cockcroft J. [26], преждевременно говорить о неэффективности β -АБ при АГ на основании данных мета-анализа Бангалора, однако необходимо прекратить широкое использование атенолола для регулярной терапии АГ. Эту точку зрения разделяют и ведущие отечественные кардиологи, отмечая, что нет никаких причин для сомнений в отношении применения β_1 селективных липофильных β -АБ в лечении больных АГ [28].

Подтверждением этому явились результаты одного из крупнейших мета-анализов, включавшем 91561 пациента (13 РКИ), в котором β -АБ показали сопоставимую эффективность с ИАПФ и сартанами в своем влиянии на прогноз, подтвердив способность снижать риск МИ у больных АГ: отношение риска 0,8: 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66-0,96 [29].

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2008), базирующимися на результатах завершенных, крупномасштабных исследований, имеется множество клинических ситуаций в пользу применения β -АБ. В настоящее время показаниями для их назначения у больных АГ служат стабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардия, глаукома и беременность [30]. Кроме перечисленных, перечень показаний к назначению β -АБ включает в себя профилактику мигрени, эссенциальный тремор, абстинентный синдром (delirium tremens), ситуативную тревогу, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз и портальную гипертензию [31]. Таким образом, β -АБ обладают, пожалуй, одним из самых широких спектров показаний среди других классов сердечно-сосудистых средств.

На настоящее время существуют рандомизированные, крупные исследования, подтвердившие высокую эффективность β -АБ в снижении смертности у больных АГ, ассоциированной с ИБС, ХСН, однако исследования по первичной профилактике ИБС при неосложненной АГ единичны. В этой связи, стоит упомянуть одно из немногих крупных исследований по первичной профилактике ИБС - это исследование MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in HYPertensives), в котором приняло участие 3234 больных неосложненной АГ. Средний срок наблюдения составил 5 лет, но в ряде случаев общая продолжительность наблюдения была > 10 лет. В

результате исследования на фоне терапии метопрололом (в средней дозе 174 мг/сут.) было установлено снижение ОС на 48%, риска развития коронарных катастроф на 24% и ВС на 30%. Исследование неопровержимо доказало высокую эффективность β -АБ в профилактике осложнений ИБС и улучшении прогноза у больных АГ [32].

Хотя в исследовании МАРНУ были включены относительно молодые пациенты (40–64 лет), дискуссии последнего времени по ББ развернулись вокруг более пожилой категории больных. В крупном мета-анализе с участием 145811 пациентов, было показано, что у лиц старше 60 лет, страдающих АГ, на фоне лечения β -АБ сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность снижались в меньшей степени по сравнению с более молодой популяцией пациентов [33]. До получения полной ясности в этом вопросе, назначая терапию, следует учитывать, что одним из факторов, влияющих на результативность лечения β -АБ, может являться возраст.

β -АБ в лечении ИБС

По результатам международного исследования ATR-Survey (Angina Treatment Patterns), в котором участвовали 18 российских центров, ИБС продолжает оставаться одной из главных причин смертности населения в России. На ее долю приходится ~ 50% смертей при патологии сердечно-сосудистой системы [34].

Согласно современным представлениям АГ, диагностируемая у 60% больных стенокардией, является основным фактором риска (ФР) развития и прогрессирования ИБС.

Завершенные в последние годы клинические исследования существенно укрепили позиции β -АБ в лечении больных ИБС.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) указано, что β -АБ решают сразу две задачи: улучшают прогноз больных с ИМ в анамнезе и оказывают выраженное антиангинальное действие. В связи с чем, эта группа лекарственных средств рекомендуется всем больным стабильной стенокардией и в первую очередь больным, перенесшим ИМ, при отсутствии противопоказаний.

Результаты многочисленных исследований показали, что β -АБ, ингибируя влияние на миокард циркулирующих катехоламинов, способствуют урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижают потребность миокарда в кислороде, обеспечивая выраженный антиишемический эффект, а удлинение времени диастолического наполнения в результате менее выраженного увеличения ЧСС при физической нагрузке сопровождается улучшением перфузии миокарда во время диастолы и суммарным положительным терапевтическим эффектом [10]. Однако, в отличие от других групп антиангинальных препаратов, β -АБ положительно влияют на прогноз больных ИБС, увеличивая продолжительность их жизни.

По объединенным данным 4 исследований с использованием внутрисосудистой ультрасонографии (2007) представлен анализ результатов лечения 1515 больных, получавших и не получавших β -АБ. В результате исследования установлено, что терапия β -АБ способствует замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза: объем атеромы на фоне терапии β -АБ достоверно уменьшился на $2,5 \pm 0,5 \text{ мм}^3$ в течение года. Эти данные подтверждают существующую точку зрения о необходимости постоянной длительной терапии β -АБ в лечении большинства клинических форм ИБС [35].

Следует отметить, что β -АБ являются препаратами выбора не только для больных со стабильным течением ИБС, но и для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

По данным Регистра острого ИМ (ОИМ), действующего в Томске > 25 лет, в 2008г из 147 больных, погибших на догоспитальном этапе от острых коронарных катастроф, в половине случаев (47%) причиной гибели явилась ВС. Причем из 71% пациентов, погибших от ОИМ и нуждающихся (по данным анамнеза) в приеме кардиологических препаратов, постоянную терапию получали чуть больше половины (58%) больных, и даже среди них, далеко не все находились на терапии β -АБ.

По определению Американской Ассоциации Сердца внезапная сердечная смерть – это смерть в течение 1 ч от начала симптомов, причинами которой чаще всего являются желудочковая тахикардия, фибрилляция и асистолия. В США этот показатель достигает 184–462 тыс. смертей в год. Несмотря на то, что одним из наиболее сильных предикторов ВС является низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ, в абсолютных цифрах большинство смертей, по данным американских авторов, происходит у больных с сохраненной функцией ЛЖ [36].

По данным Регистра (г. Томск) ВС от ОИМ развивалась на фоне выраженной ХСН (по результатам патоморфологического исследования) в 27% случаев. Настораживает тот факт, что из числа больных, перенесших ранее ИМ и умерших внезапно, 11% вовсе не находились под наблюдением врача, а, соответственно, не получали адекватную терапию, направленную на улучшение прогноза заболевания, в т.ч. β -АБ.

Вместе с тем, по данным систематического обзора 45 РКИ ($n=54234$) была показана высокая эффективность β -АБ во вторичной профилактике ИМ у больных ОИМ или перенесших ОИМ. Основная доказательная база β -АБ для постинфарктных больных получена преимущественно при использовании трех препаратов: метопролола, пропранолола и тимолола. Авторы также отмечают, что назначение β -АБ после ИМ в реальной практике недостаточно и может приводить к повышению смертности. Между тем, лечение всего лишь 42 пациентов после ИМ вышеуказанными β -АБ позволяет сохранить жизнь одному пациенту [37].

β-АБ в лечении ХСН

Идея применения β-АБ при лечении СН принадлежит Waagstein и соавт. [38], которые в начале 70-х годов впервые обнаружили уменьшение легочного застоя и тахикардии при острой СН у пациентов, получавших терапию β-АБ.

Первым рандомизированным исследованием с использованием β-АБ при СН было исследование MDC (1993) с терапией метопрололом тартратом. Результаты исследования MDC, хотя статистически показали только тенденцию снижения смертности на 34% ($p=0,058$), однако продемонстрировали достоверное улучшение качества жизни (КЖ) у больных ХСН, а также, увеличение ФВ ЛЖ и снижение давления в легочной артерии [5,39].

В настоящее время завершено > 20 плацебо-контролируемых, клинических исследований, доказавших значительное снижение смертности пациентов с ХСН на фоне длительного лечения β-АБ. Основную доказательную базу для назначения β-АБ больным с ХСН на фоне систолической дисфункции ЛЖ составляют данные, полученные в известных исследованиях MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial). В этих исследованиях убедительно доказано, что терапия кардиоселективными препаратами метопролола сульфатом с контролируемым высвобождением и бисопрололом, а также неселективным β- и α₁-АБ карведилолом способствует уменьшению смертности как от всех, так и от сердечно-сосудистых причин, а также снижению потребности в госпитализациях, уменьшению выраженности клинических проявлений СН и улучшению КЖ больных с ХСН. Вместе с тем, во все представленные исследования были включены больные с систолической дисфункцией ЛЖ, в то время как в популяции по данным крупных эпидемиологических исследований преобладают больные с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, варьируя от 44% до 72% по данным разных исследований [40]. По данным Европейской группы по изучению диастолической СН за последние 20 лет среди больных СН количество пациентов с нормальной ФВ ЛЖ возросло с 38% до 54% [41].

Однако на настоящий период крупные, рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности и влиянию на прогноз β-АБ при СН с сохраненной ФВ ЛЖ отсутствуют [42].

По-видимому, из-за экономических причин нечасто проводятся крупные, прямые, сравнительные РКИ отдельных представителей класса β-АБ. Одно из немногих прямых сравнительных исследований β-АБ при ХСН, а именно, карведилола и метопролола - исследование COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial), не избежало критических

замечаний в отношении дизайна [43]. Дело в том, что для сравнения с карведилолом была выбрана короткодействующая форма метопролола, недостаточная доза и кратность приема препарата: начальная доза составила 5 мг 2 раза/сут., целевая - 100 мг/сут. (в среднем - не достигнута). В то время как в выполненных ранее исследованиях эффективной и положительно влияющей на прогноз, снижая на 36% риск смерти больных ИМ, была установлена целевая доза, составившая 200 мг метопролола [44].

Вопрос применения разных фармацевтических форм метопролола также нередко вызывает дискуссии. В этой связи в Германии W. Ahrens и соавт. попытались оценить безопасность и эффективность терапии оригинальным метопрололом в форме с контролируемым высвобождением (метопролол сульфат) и его генерическими копиями с использованием соли метопролола тартрата. Около 50 тыс. больных АГ в течение 2 лет получали метопролол (ретардные формы 50, 100 и 200 мг/сут. разных производителей). Заключительный анализ не выявил различий в частоте госпитализаций по поводу ССО, таких как ИМ, гипертонический криз, МИ и транзиторная ишемическая атака между группами пациентов, получавших метопролола сульфат пролонгированного действия и генерический метопролола тартрат пролонгированного действия [45].

Необходимо учитывать тот факт, что подтвердить или опровергнуть наличие “класс-эффекта” и соответственно равное влияние на прогноз больных с ССЗ могут только крупные, независимые, прямые, сравнительные РКИ препаратов одного класса.

Применение β-АБ в периперационном периоде

На основании ряда клинических исследований установлен высокий риск ССО в периперационном периоде у пациентов, которым выполнялись некардиальные хирургические вмешательства [46-48]. Сердечная смертность после некардиальных вмешательств достаточно высока, а частота основных ССО составляет от 2,0% до 3,5% [49]. Это диктует необходимость разработки эффективных стратегий снижения риска периперационных осложнений.

Учитывая то, что в периперационном периоде активация симпатoadренальной системы приводит к увеличению ЧСС и сократимости миокарда, способствуя увеличению потребления миокардом кислорода, применение β-АБ представляется в этом периоде обоснованным, поскольку β-АБ снижают потребление миокардом кислорода, обеспечивают перераспределение коронарного кровотока к субэндокарду и увеличивают порог развития фибрилляции желудочков.

Рандомизированные, клинические исследования подтвердили снижение сердечной смертности и частоты ИМ при применении β-АБ у пациентов с сердечно-сосудистыми ФР. Но в то же время у пациентов низкого риска применение β-АБ не приводило к снижению частоты ССО.

В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов β-АБ рекомендуют в первую очередь пациентам с ИБС или ишемией миокарда, подтвержденной с помощью стресс-тестов перед операцией; пациентам, которым проводятся плановые операции, ассоциирующиеся с высоким риском; а также тем, кто ранее принимал β-АБ по поводу ИБС, аритмий или АГ. Лечение рекомендуется начинать за 30 дней - 1 неделю до операции до достижения ЧСС порядка 60-70 ударов в минуту и избегая снижения систолического АД < 100 мм рт.ст.

Сахарный диабет

До настоящего времени дискутируется вопрос о целесообразности назначения β-АБ больным СД и ИБС. Европейские рекомендации по лечению СД, преддиабета и ССЗ 2007 указывают на то, что терапия β-АБ после ИМ приводит к снижению ОС на 23%, что было продемонстрировано при систематизированном обзоре исследований, опубликованных в 1966-97 гг.; β-АБ особенно эффективны в профилактике смерти и повторного ИМ у больных СД. Таким образом, при отсутствии противопоказаний β-АБ рекомендуется назначать всем больным СД и ОКС. Однако результаты исследований свидетельствуют о том, что больным СД, страдающим ИБС, β-АБ назначаются далеко не всегда [50].

Эта ситуация имеет место и нашей стране. Несмотря на высокую эффективность, безопасность

и доступность β-АБ недостаточно широко используются российскими врачами. По данным аналитической компании Фармэксперт 2010 из 5 основных классов лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения АГ: ИАПФ, β-АБ, Д, антагонисты рецепторов ангиотензина II и АК, по частоте применения β-АБ занимают 3 позицию после ИАПФ и Д. Длительная терапия невозможна без приверженности, которая нередко определяется экономическими факторами. В России лидирующие позиции среди β-АБ занимают метопролол, бисопролол и атенолол. Несмотря на критику в адрес последнего, его потребление в стране достигает ~ 5 млн. упаковок в год, что, по-видимому, связано с его невысокой стоимостью. Вместе с тем, в настоящее время на фармацевтическом рынке появились современные качественные генерические β-АБ, что существенно улучшает возможности лечения для большинства пациентов [51].

Таким образом, современные данные литературы свидетельствуют о том, что β-АБ - это высокоэффективный, безопасный класс лекарственных средств, обладающий выраженной органопротективной способностью, предоставляющий очень широкий выбор отдельных препаратов для практического врача. β-АБ положительно влияют на прогноз и КЖ больных ССЗ и, по-прежнему, остаются краеугольным камнем медикаментозной терапии в кардиологии.

Литература

1. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Task Force Members, Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.002.
2. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol withdrawal rebound phenomenon: exacerbations of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. N Engl J Med 1975; 293: 416-8.
3. Hypersensitivity to adrenergic stimulation after propranolol withdrawal in normal subjects. Ann Intern Med 1977; 87: 433-6.
4. β-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. JAMA 1982; 247(12): 1707-14.
5. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet 1993; 342: 1441-6.
6. www.nobelprize.org; Houston MC, Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. Am Heart J 1988; 116: 515-23.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Издательство "Медпрактика" 1996; 784 стр.
8. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 335-71.
9. Sawa M, Harada H. Recent developments in the design of orally bioavailable beta-3-adrenergic receptor agonists. Curr Med Chem 2006; 13(1): 25-37.
10. Opie LH. Drugs for the heart. 7-th edition. Edited by Lionel H. Opie. Publisher Philadelphia, Saunders/Elsevier 2009; 502 p.
11. Maggioni A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure. Eur Heart J 2005; 7: J15-21.
12. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при артериальной гипертензии. Учебное пособие для медицинских вузов. Сост. С.В. Мальчикова. — Киров: Кировская ГМА 2007; 90 с.
13. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для ВУЗов. М.: ГЭОТАР — Медиа 2005; 736 стр.
14. Streufert S, DePadova A, McGlynn T, et al. Impact of beta-blockade on complex cognitive functioning. Am Heart J 1988; 116(1Pt2): 311-5.
15. Khan Gabriel M. Cardiac drug therapy. 7-th Edition, 2007. 420 p. Humana Press Inc.:31.
16. Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE. Increased survival with beta-blockers: importance of ancillary properties. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39(5): 445-56.
17. Egilok Retard. Clinical Study Reports. Lambda Ther. Res. Ltd. Report 2004; N031-04:81.
18. Bangalore S, Wild D, Parkar S, et al. Beta-Blockers for Primary Prevention of Heart Failure in Patients With Hypertension: Insights From a Meta-Analysis. JACC 2008; 52(13): 1062-72.
19. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405-12.
20. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering

- Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895-906. Web site: <http://www.ascotstudy.co.uk>
21. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Dec 3; 290(21): 2805-16.
 22. Zanchetti A, Gene Bond M, Hennig M, et al. on behalf of the ELSA investigators. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7. Published online before print October 21, 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000039288.86470.DD.
 23. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
 24. New BHS-NICE guidelines (Jun 2006). Prescription guidelines in cardiology. Editions Frison-Roche 2006.
 25. Wysong CS, Bradley HA, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.
 26. Cockcroft J.R. Atenolol is dead: long live beta-blockade. *JACC* 2009; 53: 2102 doi:10.1016/j.jacc.2008.12.076.
 27. Dhakam Z, Yasmin, McEniery C, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26(2): 351-6.
 28. Маколкин В.И. Бета-блокаторы остаются препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии. *Сердце* 2009; 8(3(47)):138-9.
 29. Bradley HA, Wysong CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-41.
 30. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Москва, 2008. Кардиоваск тер профил 2008;7(6): Приложение 2:18-9.
 31. Hollenberg NK. The Role of β -Blockers as a Cornerstone of Cardiovascular Therapy. *Am J Hypertens* 2005; 18(12), Part 2: 165S-8.
 32. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17: 579-88.
 33. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006; 174: 1737-42.
 34. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Щельцина Н.В. и др. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска. *Кардиология* 2005; 7: 27-33.
 35. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski K, et al. Analysis of 4 Intravascular Ultrasonography Trials. *Ann Intern Med* 2007; 147: 10-8.
 36. Goldberger J, Cain M, Hohnloser S, et al. American Heart Association/American College of Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias Death: A Scientific Statement From the American Heart Association Council Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk. *JACC* 2008; 52: 1179-99. <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/52/14/1179>.
 37. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
 38. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
 39. Stevenson LW. Beta-Blockers for Stable Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 346(18): 1346-7.
 40. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *JACC* 2004; 43(3): 317-27.
 41. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl Med* 2006; 355(3): 251-9.
 42. Кастаян А.А., Неласов Н.Ю., Каплина Е.В. и др. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности с неизменной фракцией выброса. *Серд недостат* 2008; 4(48):191-3.
 43. Hjalmarson A, Waagstein F. COMET: a proposed mechanism of action to explain the results and concerns about dose. (Letter). *Lancet* 2003; 362: 1077-8.
 44. Hjalmarson A, Herlitz J, Malek L, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981; ii: 823-7.
 45. Ahrens W, Hagemeyer C, Mьhlbauer B, et al. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(12): 1298-307.
 46. Boersma E, Kertai M, Schouten O, et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005; 118: 1134-41.
 47. Poldermans D, Bax J, Kertai M, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
 48. Devereaux P, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
 49. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-812.
 50. Ryder L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehl261.
 51. База данных аналитической компании "Фармэксперт". 1 квартал 2010 года. <http://int.pharmexpert.ru/>

Поступила 11/06-2010