

Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Beta-adrenoblockers: treatment principles in international clinical guidelines

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

В статье приводятся данные об эффективности бета-блокаторов в кардиологии, полученные в крупных, рандомизированных исследованиях и сформулированные на основании этих данных рекомендации по их клиническому использованию.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, бета-блокаторы, принципы терапии.

The article contains data on beta-blocker efficacy in cardiology – the results of large, randomized clinical trials, and evidence-based clinical guidelines on beta-blocker therapy.

Key words: Cardiovascular disease, beta-blockers, treatment principles.

Блокаторы β -адренергических рецепторов, или β -адреноблокаторы, или β -блокаторы (ББ) – группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо блокировать β -адренергические рецепторы. Они используются в клинике с начала 60-х годов прошлого века, их значимость для медицины оказалась столь велика, что в 1988г ученые, принимавшие участие в создании ББ, были награждены Нобелевской премией.

Классификация ББ

ББ – достаточно неоднородная группа препаратов. Несмотря на общую для всех ББ способность блокировать β -адренорецепторы, у этих препаратов имеются достаточно существенные различия. В первую очередь это так называемая селективность действия ББ на β -адренорецепторы разных типов. Существует два основных типа β -адренорецепторов – β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Часть ББ действует в одинаковой степени на β -адренорецепторы обоих

типов и называются неселективными (классический представитель – пропранолол). Другие ББ влияют в большей степени на β_1 -адренорецепторы и называются селективными (бисопролол, метопролол, атенолол и др.). Селективность действия ББ может быть выражена в различной степени, почти всегда она уменьшается или даже исчезает с увеличением дозы.

Селективность действия ББ значительно расширяет возможности их применения при сопутствующих заболеваниях и уменьшает риск появления некоторых побочных эффектов. Селективные ББ с меньшей вероятностью могут вызывать бронхоспастические явления, поскольку β_2 -адренорецепторы расположены в основном в легких; блокада этих рецепторов вызывает усиление тонуса бронхов.

В зависимости от растворимости в жирах ББ делятся на липофильные (бисопролол, метопролол, пропранолол, окспренолол, ацебутолол, карведилол) и гидрофильные (тимолол, соталол, атенолол).

Ранее проводились параллели между этими свойствами ББ, их эффективностью и способностью оказывать побочное действие, в первую очередь на центральную нервную систему. Однако результаты недавно выполненных исследований, в частности мета-анализа данных наблюдения за 35 тыс. больных, лечившихся ББ после инфаркта миокарда (ИМ), не подтвердили никакой зависимости между способностью того или иного ББ растворяться в жирах и оказывать побочные действия [1].

ББ различаются между собой по продолжительности действия, о которой можно косвенно судить по периоду полувыведения. При этом ни в коем случае нельзя считать период полувыведения равным длительности действия препарата! Ряд ББ обладает столь длительным эффектом, что их можно принимать 1 раз в сутки (бисопролол, бетаксол, надолол). Для некоторых ББ, в первую очередь для метопролола, созданы специальные лекарственные формы, позволяющие существенно пролонгировать их действие и обеспечить более равномерный эффект.

Применение в клинике

ББ оказывают выраженное антиангинальное действие, и поэтому с начала 60-х годов XX века их используют для лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих стенокардией напряжения. Назначение ББ позволяет уменьшать количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, улучшать переносимость физической нагрузки и снижать выраженность ишемии миокарда при ней. Антиангинальное свойство ББ в целом сопоставимо с таковым у нитратов и антагонистов кальция (АК). Вместе с этими классами препаратов ББ входят в группу основных антиангинальных средств [2]. Антиангинальное действие ББ было продемонстрировано в ряде крупных, контролируемых исследований. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [3] было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия.

Опыт применения ББ у больных ИБС показал, что действие этих препаратов не исчерпывается симптоматическим эффектом, они оказались способными улучшать прогноз жизни у определенных категорий больных. В первую очередь такое действие было продемонстрировано у больных, перенесших ИМ. В исследовании ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) с участием 3837 больных, перенесших острый ИМ, пропранолол назначали в разовой дозе 60-80 мг, которую принимали 3 раза в день [4]. Это исследование продемонстрировало, что применение пропранолола в течение 25 месяцев снизило общую смертность на 28%. Суммарный

анализ 5 исследований у больных, перенесших ИМ, в которых в качестве ББ использовали метопролол, показал, что вероятность смерти среди больных, не получавших ББ, составила 97 на 1 тыс. больных, а вероятность смерти среди больных, лечившихся ББ, — 78,3 на 1 тыс. пациентов.

Способность ББ снижать систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) позволяет эффективно использовать эти препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ). Это было доказано в ряде сравнительных, рандомизированных исследований. Например, известное исследование MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) показало, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с ДАД 100-130 мм рт.ст. в течение 5 лет давало достоверно более существенное снижение общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертности от ИБС и смертности от инсульта, чем лечение диуретиками [5].

ББ оказывают также антиаритмическое действие и используются для лечения различных видов нарушений ритма. ББ составляют отдельный — II класс антиаритмических препаратов, используемых для лечения аритмий, как желудочкового, так и наджелудочкового генеза. Ранее благоприятное действие ББ у больных, перенесших ИМ, связывали именно с антиаритмическим эффектом этих препаратов. Однако впоследствии стало ясно, что позитивный эффект ББ не исчерпывается их влиянием на желудочковую экстрасистолию. Одновременно стало понятно, что не желудочковая экстрасистолия является предвестником внезапной смерти (ВС).

ББ как антиаритмические препараты используют для предупреждения пароксизмов мерцания предсердий. Ранее считали, что эффективность ББ в этом плане уступает классическим антиаритмическим медикаментам (I и III классов). Однако недавно проведенное исследование продемонстрировало одинаковое действие бисопролола (5 мг/сут.) и соталол — ББ, относящегося к III классу антиаритмических препаратов, (160 мг/сут.) в отношении способности сохранять синусовый ритм у больных с пароксизмами мерцания предсердий, при этом бисопролол существенно реже давал побочные эффекты, чем соталол [6].

В последнее время ББ стали с успехом использовать для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (СН). Присоединение ББ к стандартной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретиками не только вполне безопасно, но и значительно улучшает состояние больных. В ряде исследований было показано, что ББ у таких больных уменьшают выраженность СН и существенно улучшают сократимость миокарда. В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) включали больных с фрак-

цией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <25% [7]. По данным этого исследования, добавление к терапии метопролола статистически значимо снижало общую смертность, риск ВС и смерти вследствие прогрессирования СН. В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) было продемонстрировано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН (III – IV функциональных классов согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца – NYHA) значительно снижало общую смертность больных; она составила 11,8% при добавлении бисопролола и 17,3% при добавлении плацебо, причем положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности СН и ее этиологии [8].

Назначение ББ может существенно улучшить прогноз жизни больных, которым выполняются те или иные операции на сердце или сосудах. Было показано, что назначение бисопролола во время и после таких вмешательств достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и нефатального ИМ у тех больных, у которых имелся высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [9].

Принципы терапии ББ

Несмотря на очевидную необходимость назначения ББ в самых разнообразных клинических ситуациях, врачи не очень охотно используют эти препараты. К сожалению, они назначаются далеко не всегда даже в тех случаях, когда врач обязан их применить. Этот факт был доказан в ряде специальных исследований. Viskin S, et al. 1995 [10], оценивая лечение 606 больных, перенесших ИМ и не имевших противопоказаний к назначению ББ, в 4 университетских клиниках Запады отметили, что реально ББ получали лишь 58% больных, при этом лишь 11% использовали ББ в дозах, считающихся эффективными [10]. В определенной степени это происходит из-за боязни развития побочных эффектов. Поэтому очень важно иметь ББ, обладающие улучшенной переносимостью и удобством применения.

Принципы назначения ББ достаточно четко сформулированы в ряде международных и национальных рекомендаций по лечению тех или иных ССЗ [2,11]. Важно, что летом 2004г Европейским обществом кардиологов был опубликован специальный документ – рекомендации по использованию ББ, обобщивший накопленный опыт использования этих препаратов и достаточно четко формулирующий принципы их назначения в реальной клинической практике [12].

Ниже изложены основные принципы использования ББ, сформулированные на основе упоминавшихся выше документов.

ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ББ являются обязательным компонентом терапии таких больных, если только нет противопоказа-

ний к их назначению. При назначении ББ должна достигаться отчетливая блокада β -адренорецепторов, о которой можно судить по уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя. Показано, что оптимальной ЧСС при лечении ББ служит 55-60 в мин. В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов по лечению стабильной стенокардии напряжения отмечается, что у больных тяжелой стенокардией при назначении ББ можно добиваться ЧСС < 50 в мин, при условии, что «такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений, и что при этом не развивается блокада» [2].

Известно, что доза ББ, вызывающая значимый эффект блокады β -адренорецепторов, может существенно отличаться у разных больных. Поэтому врачам следует рекомендовать лечить больных не фиксированными дозами ББ, а теми, которые вызывают выраженный эффект блокады β -адренорецепторов. Следует помнить также, что у больных без СН ББ можно сразу назначать в тех дозах, которые в среднем эффективны у большинства пациентов, а затем, в зависимости от реакции на эту дозу, повышать или уменьшать ее.

Четких приоритетов при выборе конкретного ББ у больных стабильной стенокардией напряжения нет. По-видимому, основными доводами, кроме способности уменьшать ЧСС, в пользу того или иного ББ служат его хорошая переносимость и возможность назначения 1 раз в сутки. Таким требованиям в настоящее время отвечают селективные ББ, способные поддерживать эффект в течение не менее 24 ч. Одним из таких препаратов является бисопролол (название оригинального препарата – Конкор[®], производство Мерк КГаА, Германия для Никомед, Норвегия).

Острый ИМ. Как следует из международных рекомендаций, «во время острой фазы ИМ назначение ББ per os показано всем больным без противопоказаний к их приему» [12]. В ряде случаев, а именно при упорных ангинозных болях, не поддающихся действию наркотиков, при повторных эпизодах ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, тахикардии, аритмиях ББ назначают внутривенно (в/в). К сожалению, в России выбор ББ для в/в введения резко ограничен: практически единственным зарегистрированным препаратом является пропранолол.

Вторичная профилактика после перенесенного ИМ. ББ, принимаемые внутрь, также являются обязательным компонентом терапии таких больных (при отсутствии противопоказаний). Важно, что благоприятное влияние на прогноз жизни подобных больных доказано не для всех ББ. Препаратами выбора являются пропранолол, метопролол, тимолол, ацебутолол и карведилол. Напротив, для атенолола, окспренолола и альпренолола доказательств благоприятного влияния на прогноз жизни

не существует, поэтому эти препараты не следует использовать с целью вторичной профилактики осложнений ИМ [12].

Артериальная гипертензия. ББ входят в список основных групп антигипертензивных препаратов. По способности снижать САД и ДАД они, по крайней мере, не уступают препаратам других классов: диуретикам, ИАПФ, АК, антагонистам рецепторов ангиотензина. Существуют дополнительные показания, которые должны склонить врача сделать выбор в пользу ББ. Согласно Рекомендациям по лечению АГ Европейского общества кардиологов, такими дополнительными показаниями к назначению ББ являются наличие стенокардии, перенесенный ИМ, застойная СН, тахиаритмии. ББ возможно назначать также при АГ у беременных; в этих случаях речь идет только о селективных ББ [11].

Ни одна из существующих рекомендаций не выделяют каких-то отдельных ББ, которым следует отдавать предпочтение при АГ. Однако поскольку медикаментозное лечение АГ должно осуществляться регулярно и длительно, лекарственные препараты, назначаемые с этой целью, должны быть удобными в применении и хорошо переноситься больными. Удобство применения в первую очередь заключается в возможности принимать лекарство 1 раз в сутки. Было проведено специальное исследование, в котором врачи оценивали значимость тех или иных свойств лекарства при его длительном назначении. Большинство врачей (> 30%) на первое место поставило удобство приема препарата, считая это свойство более важным, чем улучшенные эффективность и переносимость по сравнению с традиционными препаратами [13].

Сердечная недостаточность. Влияние ББ на смертность больных с хронической СН оказалось столь выраженным, что теперь эти препараты считают обязательными для лечения таких пациентов, если только к ним нет противопоказаний. ББ добавляют к стандартной терапии (в первую очередь ИАПФ, диуретикам) после стабилизации состояния таких больных. В настоящее время высказывается точка зрения, что ББ при СН можно назначать и до того, как начата терапия ИАПФ. Правильность такого суждения станет очевидной лишь после получения результатов крупных контролируемых исследований, прежде всего исследования CIBIS-III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III), в котором в качестве ББ используют бисопролол.

В исследованиях по лечению хронической СН использовали лишь 4 ББ: метопролол, бисопролол, карведилол и буциндолол. Последний в России до сих пор не зарегистрирован. Поэтому на практике у таких больных следует пользоваться лишь 3-мя первыми препаратами – метопрололом (только в виде лекарственной формы пролонгированного действия – метопролол CR/XL, а не обычных таблеток метопролола тартрата), бисопрололом и карведилолом. Следует отметить также, что дозы ББ, обеспечивавшие благоприятный эффект у больных с СН, были достаточно высокими. Однако при СН во всех случаях начинать лечение ББ следует с минимальных доз и лишь затем, убедившись в отсутствии побочных эффектов, постепенно их увеличивать. Целевой дозой при этом должна служить та доза того или иного ББ, эффективность которой была доказана в крупных, рандомизированных исследованиях (таблица 1) [12].

Нарушения ритма сердца. ББ эффективны для предупреждения эпизодов различных видов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. С этой целью используют пропранолол, атенолол, надолол, соталол), однако их не рекомендуют назначать для профилактики эпизодов пароксизмальной тахикардии у больных с синдромом WPW, поскольку ББ могут улучшать проведение по добавочному пути, за счет этого резко увеличить частоту сокращений желудочков и вызвать серьезные побочные явления, в первую очередь тяжелую гипотонию и остановку сердца.

ББ способны предотвращать пароксизмы мерцания предсердий, их с успехом используют также для контроля за ритмом сердца у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. ББ весьма эффективны при лечении желудочковых нарушений ритма, в т.ч. эпизодов желудочковой тахикардии. Доказана возможность ББ предотвращать ВС, в связи с этим их назначение является обязательным у больных с высоким риском этого осложнения [12].

Возможность комбинации ББ с другими препаратами

ББ совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в кардиологии. У больных со стенокардией ББ хорошо сочетаются с нитратами и нивелируют их способность увеличивать ЧСС. Оправданно сочетание ББ и дигидропиридиновых АК, т.к. при этом, во-первых, наблюдается взаимное

Таблица 1

Дозы ББ, назначаемые больным с СН

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25-50 мг 2 раза в сутки
Метопролол CR/XL	12,5 – 25 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки

усиление эффекта, во-вторых, ослабляются побочные эффекты каждого из препаратов [14]. Одновременное использование ББ и недигидропиридиновых АК, напротив, как правило, нежелательно, хотя в принципе и возможно, поскольку при таком сочетании наблюдается взаимное усиление побочных эффектов – в частности, увеличивается отрицательное инотропное действие.

ББ хорошо сочетаются с диуретиками любого механизма действия, эта комбинация эффективна при лечении АГ. Весьма эффективной и безопасной оказалась комбинация бисопролола и небольшой дозы гидрохлоротиазида. Существует мнение о том, что одновременное назначение ББ и ИАПФ нежелательно, однако оно не подкреплено реальными фактами; напротив, в ряде исследований такие комбинации использовались.

Противопоказания к назначению ББ

Существует ряд состояний, когда применение ББ невозможно или нежелательно. Все ББ нельзя назначать больным бронхиальной астмой, с синдромом слабости синусового узла, выраженной атриовентрикулярной блокадой (2 степени и выше), выраженной синусовой брадикардией (при ЧСС < 50 в мин).

С осторожностью следует использовать ББ у больных с obstructивными заболеваниями легких, а также при нарушениях периферического кровообращения. В этих случаях безусловное преимущество следует отдавать высокоселективным ББ. ББ не назначают при нестабильной хронической СН; после ее коррекции прием ББ, напротив, считается показанным (см. выше).

Существовало мнение, что применение ББ нежелательно при сахарном диабете (СД), однако после проведения исследования UK PDS (U.K. Prospective Diabetes Study Group) стало очевидно, что ББ при СД 2 типа не только совершенно безопасны, но и не уступают по эффективности обычно назначаемыми в этих случаях ИАПФ [15]. Определенную осторожность следует соблюдать лишь при приеме ББ больным с инсулин-зависимым СД.

Если у больного присутствуют прямые показания к назначению ББ (например, перенесенный ИМ), но они не могут быть применены вследствие наличия противопоказаний, то вместо ББ используют уменьшающие пульс АК – верапамил или дилтиазем. Эти препараты по свойствам несколько напоминают ББ.

Побочные действия ББ

ББ нередко дают побочные эффекты. В литературе, однако, по поводу того, какие именно побочные влияния характерны для ББ, и как часто они встречаются, существуют определенные противоречия. Поводом для них иногда служат исследования, методический уровень которых недостаточен для суждения о специфичности и частоте распространения тех или иных побочных явлений.

Об истинной частоте таких побочных эффектов ББ, как сексуальная дисфункция, усталость, депрессия дает представление выполненный недавно мета-анализ [1]. В него включили 15 крупных исследований, отвечавших строгим методическим требованиям, в которых участвовали в общей сложности > 35 тыс. больных. Оказалось, что назначение ББ достоверно не влияло на ежегодный риск появления симптомов депрессии. ББ вызывали незначительное, но статистически достоверное, увеличение риска появления усталости (18 на 1 тыс. пролеченных больных в год, что эквивалентно 1 дополнительному случаю усталости на 57 пролеченных больных в год). Аналогично, ББ приводили к небольшому, но статистически достоверному увеличению частоты сексуальной дисфункции (5 на 1 тыс. пролеченных больных в год, что эквивалентно 1 дополнительному случаю на 199 пролеченных больных в год). В этом же исследовании было показано, что селективные ББ существенно реже обладают побочными эффектами в сравнении с неселективными.

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что ББ являются весьма эффективными препаратами при самых разнообразных ССЗ, в ряде случаев они могут принципиально изменить судьбу больного, предотвратить тяжелые осложнения и за счет этого продлить его жизнь. Столь же очевидно и то, что ББ на сегодняшний день недостаточно используются практичными врачами, соответственно больные не получают от назначенного лечения тех преимуществ, которые могла бы им дать современная терапия. Знакомство с международными рекомендациями, основанными на тщательном анализе данных доказательной медицины, возможно, способно улучшить положение.

Литература

1. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. β -Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-7.
2. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2003; 41: 159-68.
3. von Amim T, TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *JACC* 1995; 25: 231-8.
4. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
5. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 570-88.
6. Plevan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-10.
7. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/HL in chronic heart failure: metoprolol CR/HL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
8. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
9. Poldermans D, Boersma E, Bax J, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
10. Viskin S, Kitzis I, Lev E, et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *JACC* 1995; 25: 1327-32.
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
12. Task Force Members, Lopez-Sendon J, Swedberg K, et al. Expert consensus document on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
13. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina A, et al. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2000; 18: 1691-9.
14. Марцевич С.Ю. Лечение артериальной гипертензии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в виде монотерапии и в комбинации с бета-адреноблокаторами. *РКЖ* 2002; 3(35): 72-5.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.

Поступила 07/07-2005