

# Актуальные аспекты применения $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

## По итогам научно-практической конференции

**19-20** апреля в г. Киеве состоялась II Научно-практическая конференция Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности. В рамках мероприятия обсуждались современные стандарты ведения пациентов с одной из наиболее тяжелых патологий сердечно-сосудистой системы – сердечной недостаточностью (СН).

О некоторых дискуссионных вопросах лечения таких больных рассказал заведующий кафедрой внутренней медицины, физической реабилитации, спортивной медицины и физического воспитания Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы), доктор медицинских наук, профессор Виктор Корневич Ташук.



— Хроническая СН продолжает оставаться ведущей причиной развития сердечно-сосудистых событий и смерти в мире. Ежедневно в США 2200 человек умирают от последствий СН, а затраты на лечение СН превышают 53 млрд долларов в год. До 50% больных хронической СН умирают внезапно, в том числе на фоне удовлетворительного клинико-функционального статуса. Таким образом, проблема эффективности лечения

СН остается одной из наиболее актуальных для кардиологов и смежных специалистов, что обуславливает необходимость постоянного поиска новых возможностей улучшения прогноза таких больных.

Клинические исследования являются необходимой составляющей такого поиска, однако исходы пациентов в исследованиях, как правило, не отражают ситуацию в реальной жизни. Например, если смертность больных после перенесенного сердечно-сосудистого события в течение года в исследованиях не превышает 9-19%, то в общей популяции, по данным различных реестров, этот показатель достигает 25-30%. В связи с этим на последнем конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) прозвучал вопрос: «Следует ли доверять результатам клинических исследований?». Чтобы ответить необходимо выяснить, какие параметры дизайна большинства исследований расходятся с реестровыми данными. В первую очередь, необходимо обратить внимание на то, что средний возраст больных, принимающих участие в исследованиях, составляет 60-65 лет, в то время как более половины пациентов на приеме у кардиолога — лица в возрасте 75 лет и старше. В клинических исследованиях большинство участников составляют мужчины (4:1), которые демонстрируют лучший ответ на лечение по сравнению с таковыми у участниц-женщин, тогда как в общей популяции в этой возрастной группе больных соотношение мужчин и женщин примерно одинаково. Клинические исследования в среднем продолжаются около 3 лет, в течение которых больные получают оптимальное лечение, в то время как в реальной жизни терапия продолжается всю жизнь, при этом лишь в 40% случаев пациент получает оптимальное лечение достаточными дозами препаратов. Таким образом, хотя пол и возраст больных представляются немодифицируемыми факторами, влияющими на эффективность лечения, для улучшения исходов в популяции зачастую достаточно устранить наиболее значимый модифицируемый фактор, увеличив дозировку препаратов до рекомендуемой.

Еще одним вопросом, прозвучавшим на конгрессе ESC, был следующий: «Требуется ли назначать пациенту с СН 5 препаратов разных классов для снижения риска смерти, количества госпитализаций и улучшения симптомов заболевания?». С середины прошлого века представления о развитии СН несколько раз претерпевали изменения, что, соответственно, обуславливало внедрение новых подходов к лечению. Так, в 1950-е гг. прошлого века специалисты придерживались точки зрения о кардиальной модели развития СН (предполагалось наличие взаимосвязи между нарушением механической работы сердца и развитием СН), при этом основным и препаратами, назначаемыми этой категории больных, были сердечные гликозиды. После того как этот подход сменила кардиоренальная концепция, в соответствии с которой причиной развития СН предполагалось нарушение работы почек и задержка жидкости, пациенты стали получать диуретики и антагонисты альдостерона. Гемодинамическая концепция, появившаяся десятилетием позже, стала основанием для назначения вазодилаторов.

В настоящее время основными считаются нейрогуморальная, миокардиальная и генетическая концепции развития СН, при этом целями лечения являются объемная разгрузка сердца (с помощью диуретиков), гемодинамическая разгрузка сердца (что достигается назначением вазодилаторов, нитратов, блокаторов кальциевых каналов), нейрогуморальная разгрузка сердца (с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов альдостерона), миокардиальная разгрузка сердца ( $\beta$ -адреноблокаторы, амиодарон), а также инотропная стимуляция (сердечные гликозиды). Таким образом, назначение той или иной группы препаратов зависит в первую очередь от вида СН и, соответственно, ведущей модели ее развития: при застойной СН в качестве препаратов первого выбора целесообразно использовать диуретики, дигоксин; при гемодинамической — вазодилаторы; при нейрогуморальной — ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона; при иммунной — ингибиторы цитокинов.

Препараты, используемые для лечения СН, можно условно разделить на способствующие снижению смертности ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, БРА, антагонисты альдостерона); те, которые, возможно, способствуют улучшению симптомов без негативного прогноза (сердечные гликозиды и петлевые диуретики); а также те, которые увеличивают риск смерти (добутамин, камоферол, пимобendan, флосеквинан, веснарирон, ибопамин, эноксимон и др). Согласно рекомендациям по ведению пациентов с СН, которые были приняты в 2011 г. в рамках конгресса Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, ориентированы прежде всего на снижение смертности и улучшение симптомов без повышения риска. Препаратами первого выбора являются ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты альдостерона. Диуретики могут назначаться при наличии симптомов застойной СН. БРА рекомендуются пациентам с непереносимостью ингибиторов АПФ. Сочетанное назначение ингибиторов АПФ и БРА допускается у пациентов с непереносимостью антагонистов альдостерона. Дигоксин целесообразно использовать только у пациентов с развившейся фибрилляцией предсердий и/или гипертрофией миокарда, а также в случае частых госпитализаций. Назначение ивабрадина оправдано только при наличии показаний у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ +  $\beta$ -адреноблокаторы + антагонисты альдостерона, с ЧСС >70 уд/мин (T. Donagh et al., 2011). Последние дополнения к данным рекомендациям опубликованы в этом году;  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол) занимают одно из главных мест в схеме лечения СН, их назначение считается целесообразным у пациентов как с наличием симптомов левожелудочковой недостаточности, так и с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (M. Sarraf et al., 2012). Отмечается также, что наличие  $\beta$ -адреноблокаторов в схеме лечения достоверно способствует улучшению правожелудочковой недостаточности и повышению сократительной способности и наполненности правого желудочка (F.S. de Man et al., 2012). Таким образом,  $\beta$ -адреноблокаторы занимают важное место в современных алгоритмах лечения СН и продолжают оставаться препаратами выбора для определенных категорий больных.

Вместе с тем до недавнего времени были существенные расхождения во мнениях относительно целесообразности назначения  $\beta$ -адреноблокаторов данной категории пациентов. С одной стороны, первые препараты указанной группы обладали низкой селективностью в отношении ингибирования адренорецепторов и характеризовались наличием значительных побочных эффектов, таких как брадикардия, бронхоспазм у лиц с хроническими заболеваниями легких, нарушения липидного и углеводного обмена. Значительный прогресс в лечении СН был связан с созданием принципиально новых селективных  $\beta$ -адреноблокаторов, значительно отличающихся по фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам от первых представителей класса, что нивелирует характерные для первых поколений побочные эффекты и в то же время способствует значительному улучшению прогноза больных. В метаанализе 15 рандомизированных клинических исследований (n=18 995) с использованием  $\beta$ -адреноблокаторов, опубликованном D.S. Haines в 2001 г., отмечается, что представитель первого поколения бунидолол в исследовании BEST за 24 мес лечения не показал достоверного преимущества перед плацебо в снижении смертности; в то же время новые  $\beta$ -адреноблокаторы бисопролол (CIBIS-II), метопролол (MERIT-HF) и карведилол (COPERNICUS) способствовали достоверному снижению риска смерти на 34-35% у пациентов с СН по сравнению с плацебо. Схожие результаты были отмечены и в подгруппах пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); у пациентов, принимавших селективные  $\beta$ -адреноблокаторы, общая смертность снизилась в среднем на 22%, риск кардиальной смерти — на 33%, риск некардиальной смерти и повторного ИМ — на 20%.

Настоящий переворот во взглядах на роль  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении СН вызвала публикация результатов рандомизированного клинического исследования CIBIS III, в котором сравнивали эффект стартовой терапии хронической СН ингибиторами АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторами в достижении конечных точек (снижение риска смерти и количества госпитализаций). Использование  $\beta$ -адреноблокатора Конкора (оригинального бисопролола) в качестве стартового препарата способствовало улучшению комбинированной конечной точки (в среднем на 31% в год), а также снижению риска кардиальной смерти (на 46%) по сравнению с таковыми на начальных этапах лечения, что позволило сделать вывод о преимуществах назначения  $\beta$ -адреноблокаторов по сравнению с терапией другими группами препаратов в дебюте хронической СН (до начала комбинированной терапии). Указанные результаты подтвердили данные более ранних исследований с различными классами препаратов (M. Baker et al., 1999; J.N. Cohn, 2001; Lechat, 1999), согласно которым лишь дополнительное назначение высокоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов способствовало значительному снижению частоты госпитализаций (на 20-35%) и смертности (на 35%), в то время как увеличение дозы ингибиторов АПФ способствовало снижению частоты госпитализаций лишь на 12% (по сравнению с использованием низких доз препарата), а дополнительное назначение БРА — на 27%; при этом достоверного влияния на снижение смертности при использовании указанных препаратов отмечено не было.

Опубликованные в начале этого года данные нового метаанализа 28 рандомизированных клинических исследований показали еще более впечатляющее преимущество  $\beta$ -адреноблокаторов, терапия которыми способствовала снижению общей смертности на 29,6%, кардиальной смертности на 29,8%, количества тяжелых коронарных событий — на 49,4% (Y.M. He et al., 2012). Частично это может объясняться большим количеством исследований с селективными и высокоселективными  $\beta$ -адреноблокаторами, которые вошли в этот анализ; однако необходимо уточнить, что среди всех селективных представителей данного класса препаратов лишь Конкор показал статистически значимое преимущество в снижении кардиальной смерти (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59-0,87), причем наибольшее преимущество от лечения было достигнуто у лиц мужского пола.

Несмотря на то что селективные  $\beta$ -адреноблокаторы практически не оказывают негативного воздействия на систему дыхания, в предыдущих руководствах по лечению СН этим препаратам отводилась лишь незначительная роль в схемах терапии пациентов с СН и хронической респираторной патологией. После публикации результатов нового клинического исследования V. Maingui и соавт. (2012) появились убедительные доказательства того, что оригинальный бисопролол практически не оказывает негативного воздействия на дыхательную функцию у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких, следовательно, наличие респираторной патологии не может служить абсолютным противопоказанием к назначению указанного препарата. В лечении пациентов мужского пола также необходимо помнить, что в отличие от старых представителей класса новые  $\beta$ -адреноблокаторы, способствующие значительному улучшению гемодинамических показателей и сократительной способности миокарда, практически не оказывают негативного влияния на эректильную функцию.

### Выводы

Селективные  $\beta$ -адреноблокаторы занимают важное место в схеме лечения пациентов с хронической СН, что объясняется их достоверной эффективностью в снижении частоты госпитализаций и риска смерти.  $\beta$ -Адреноблокаторы рекомендованы для лечения всех пациентов со стабильной легкой, среднетяжелой и тяжелой СН ишемического и неишемического генеза; при этом целесообразно как стартовое назначение препаратов данной группы при начальных стадиях заболевания, так и использование  $\beta$ -адреноблокаторов в составе комплексной терапии наряду с ингибиторами АПФ и диуретиками. Убедительная доказательная база относительно эффективности и безопасности существует лишь для отдельных представителей  $\beta$ -адреноблокаторов — бисопролола (Конкора), карведилола, метопролола и небиволола. Важно достижение целевых доз препаратов (10 мг для бисопролола), при этом титрование дозы должно осуществляться каждые 2-4 нед; при наличии брадикардии у пациента (ЧСС <50 уд/мин) дальнейшее увеличение дозы  $\beta$ -адреноблокатора не рекомендовано (уровень доказательств I, класс рекомендации A). С целью вторичной профилактики рекомендуется назначение  $\beta$ -адреноблокаторов после перенесенного ИМ, а также при наличии левожелудочковой недостаточности (I, A).

Подготовила Татьяна Спринян

