ZU_2012_20.qxd 16.11.2012 18:24 Page 12

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, **Е.В. Щукина, О.В. Самойлова, Е.А. Багрий,** Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Применение β-адреноблокаторов у пожилых больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка

Актуальность вопроса и демография. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц пожилого возраста является особенно актуальной, что связано со значительной распространенностью данной нозологии в этой популяции, а также с ее общепризнанным негативным влиянием на прогноз [9]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является состоянием, распространенность которого увеличивается с возрастом [1]. По данным эпидемиологических исследований, ХСН наблюдается у 1 из 15 человек в возрасте >75 лет и у 1 из 7 пациентов в возрасте >85 лет. Средний возраст при установлении диагноза ХСН в западных странах достигает 67-76 лет [3, 6, 9]. В Украине (исследование UNIVERS, Л.Г. Воронков, 2012) и России (исследование ЭПОХА-О-ХСН) средний возраст больных ХСН составляет около 60 лет [2].

В структуре населения США и стран Западной Европы доля людей пожилого возраста (эксперты этих стран для определения такой категории населения используют возрастной рубеж ≥65 лет) составляет около 12-15% [6]. За последние десятилетия этот процент значительно возрос: наряду с уменьшением рождаемости достигнуты лучшие результаты в лечении ССЗ, являющихся ведущей причиной смерти лиц пожилого возраста. Благодаря успешной терапии артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН все большее количество людей доживает до пожилого возраста [9]. По данным Госкомстата (2011 г.), в Украине удельный вес лиц в возрасте ≥60 лет в 2010 г. составлял 24,4% (для сравнения: в 2001 г. – 21,4%). Средняя ожидаемая продолжительность жизни мужчин в нашей стране равняется 63,8 года, женщин – 74,9 года. Существенного увеличения этих значений в течение ближайших десятилетий, по прогнозам, ожидать сложно.

Возрастные изменения сердца и сосудов. Детальное рассмотрение этой проблемы выходит за рамки настоящей статьи. Рассмотрим лишь следующие изменения: фиброз и гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) с повышением жесткости его миокарда и нарушением наполнения ЛЖ; в кардиомиоцитах: усиление процессов апоптоза и аутофагии, уменьшение количества кардиомиоцитов, изменение изоформ миозина, нарушение регуляции и функции кальциевых каналов, пролонгация мембранного потенциала действия, замедление сокращения; изменения вегетативной нервной системы, уменьшение количества и функции адренорецепторов на кардиомиоцитах; снижение ответа частоты сердечных сокращений (ЧСС) на физическую нагрузку (резерв ЧСС) с уменьшением переносимости нагрузки; сокращение количества пейсмейкерных клеток синусового узла, фибротические изменения в области структур проводящей системы; кальцификация и фиброзирование клапанов сердца; утолщение и повышение жесткости стенки артерий, увеличение скорости распространения пульсовой волны, снижение барорефлекторной чувствительности; уменьшение образования эндотелием сосудов вазодилататорных субстанций; увеличение продукции прокоагулянтных и провоспалительных цитокинов; повышение оксидативного стресса [3, 6, 9].

Варианты ХСН у лиц пожилого возраста. Общеизвестно, что у пожилых (особенно у женщин) существенно увеличивается частота выявления варианта ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ (при фракции изгнания (ФИ) ЛЖ >45%) [6]. В структуре всех случаев ХСН у людей пожилого возраста удельный вес этого варианта может достигать 50-60% и более [1, 7]. С учетом его специфики и недостаточной изученности подходов к лечению далее в настоящей публикации мы не будем его рассматривать. Обсудим лишь лечение ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ (при ФИ ЛЖ >45%).

Общий взгляд на лечение пожилого больного с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. В целом терапевтические подходы у лиц пожилого возраста весьма схожи с теми, которые используются у более молодых пациентов [7].

Обязательной является коррекция потенциально обратимых факторов, способствующих прогрессированию ХСН [1, 7-9]: АГ (показатели целевого артериального давления – АД – у лиц пожилого возраста – 130-139/80-89 мм рт. ст.); сахарного диабета (уровень целевого гликозилированного гемоглобина – <7%, в некоторых случаях – <7,5%); нарушений функции щитовидной железы, анемии и др.

Терапия ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ включает немедикаментозные и медикаментозные подходы. К немедикаментозным подходам относятся: обучение больного (с представлением ему или его родственникам простых и понятных письменных инструкций по основным вопросам лечения); уменьшение употребления поваренной соли; ограничение приема жидкости (обычно <2 л/сут, при значительном отечном синдроме ≤1-1,5 л/сут); ограничение или исключение приема алкоголя; отказ от курения; при отсутствии декомпенсации – индивидуально подобранные, посильные для больного умеренные физические нагрузки на воздухе (около 30 мин/сут). Также весьма важно исключение или (при невозможности) сведение к минимуму приема некоторых лекарственных средств, которые могут ухудшать течение ХСН (особенно нестероидных противовоспалительных препаратов, недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов – верапамила и дилтиазема). Пожилым пациентам с ХСН показано проведение сезонной противогриппозной и противопневмококковой вакцинации [1, 7, 8].

Особенности медикаментозной терапии ХСН у пациентов пожилого возраста [1, 7-9]:

- более часто развиваются побочные эффекты вследствие приема лекарственных средств;
- нередко существует необходимость в одновременном приеме большого количества препаратов (по поводу ХСН и сопутствующих заболеваний), что увеличивает риск лекарственных взаимодействий и снижает приверженность к лечению;
- наличие сопутствующих заболеваний (хронического поражения почек, заболеваний печени, кишечника, сахарного диабета и др.) может влиять на абсорбцию, характер распределения, метаболизм и выведение лекарственных средств;
- низкий уровень приверженности к лечению (особенно при наличии когнитивных нарушений, дефектов зрения и слуха);
- применение препаратов у лиц пожилого возраста следует начинать с малых доз и титровать дозу постепенно; при выборе лечебной тактики учитывать особенности сопутствующих заболеваний и когнитивный статус; тщательно контролировать появление возможных побочных эффектов; регулярно (не реже 1 раза в полгода) пересматривать и оптимизировать лечебные назначения.

Подходы к медикаментозному лечению больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ подробно регламентированы

А.Э. Багрий

отечественными и международными рекомендациями [1, 7, 8]. В связи с тем что ХСН особенно часто выявляется именно у лиц пожилого возраста, лечебные подходы, изложенные в этих документах, практически в полной мере могут быть перенесены и на эту возрастную категорию пациентов. Следует отметить, что в современных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), на результатах которых указанные рекомендации базируются, пожилые больные были достаточно широко представлены.

Лечение пациента с клиническими проявлениями ХСН (при сниженной систолической функции ЛЖ) на начальном этапе может включать применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или сартана в сочетании с β-адреноблокатором (β-АБ) и диуретиком (при наличии признаков задержки жидкости в организме). Далее в соответствии со ступенчатой схемой лечения таких

Таблица 1. Применение β-АБ при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ у лиц пожилого возраста [1, 6-9]

- β-АБ увеличивают выживаемость, снижают частоту госпитализаций.
- Должны быть назначены (при переносимости) каждому больному со сниженной систолической функцией ЛЖ (независимо от наличия клинических проявлений ХСН) для постоянного приема. Начинать с малых доз, постепенно увеличивая (не реже чем 1 раз в 2 нед) в ходе титрования до целевой (или максимально переносимой в пределах целевой) дозы.
- Стартовые и целевые дозы соответственно: бисопролол – 1,25 мг 1 р/сут и 10 мг 1 р/сут; карведилол – по 3,125 мг 2 р/сут и по 25-50 мг 2 р/сут; метопролола сукцинат – 12,5-25 мг 1 р/сут и 200 мг 1 р/сут; небиволол – 1,25 мг 1 р/сут и 10 мг 1 р/сут.
- В ходе лечения требуется контроль ЧСС, АД и массы тела (самоконтроль, ведение дневника).
- Следует предупредить больного о возможности временного ухудшения симптомов ХСН в начале лечения β-АБ, а также о том, что улучшение клинических проявлений может наступить лишь через 3-6 мес. Разъяснить, что основная цель назначения β-АБ при ХСН – улучшение прогноза.
- Если на фоне применения β-АБ имеет место тенденция к гипотензии без ухудшения симптоматики ХСН (систолическое АД не ниже 100 мм рт. ст.), то изменение лечения обычно не требуется; при более низких уровнях АД возможны последовательно отмена нитратов; снижение дозы или отмена ингибиторов АПФ; уменьшение в 2 раза дозы β-АБ или их отмена.
- При развитии декомпенсации ХСН (отеков, кардиальной астмы) у больного, получающего β-АБ, следует удвоить дозу диуретика; уменьшить дозу β-АБ в 2 раза. При отсутствии эффекта – отменить β-АБ.
- При развитии брадикардии – контроль ЭКГ, отмена других препаратов, снижающих ЧСС (амиодарона, дигоксина, ивабрадина).
- Наличие сопутствующих хронического обструктивного заболевания легких (при отсутствии явной бронхообструкции и приема бронходилататоров) и сахарного диабета (кроме декомпенсации) не является противопоказанием к применению перечисленных выше β-АБ у больных ХСН.

Оценка выживаемости при приеме отдельных препаратов у лиц пожилого возраста

- Бисопролол: CIBIS-II (средний возраст участников – 61 год, отдельный анализ группы пациентов в возрасте ≥71года); CIBIS-III (средний возраст – 72 года).
- Карведилол: COPERNICUS (средний возраст – 64 года, дополнительный анализ когорты участников ≥65 лет).
- Метопролола сукцинат: MERIT-HF (средний возраст – 64 года, отдельный анализ группы больных ≥69 лет).
- В этих РКИ наблюдалось отчетливое благоприятное влияние β-АБ на прогноз; достоверные данные по улучшению выживаемости получены в подгруппах пациентов старшего возраста (эффект несколько менее выраженный, чем у лиц более молодого возраста).
- Небиволол: SENIORS (все участники старше 70 лет, средний возраст – 76 лет; зафиксировано отчетливое благоприятное влияние препарата на прогноз, в подгруппе лиц >75 лет оно было менее выражено, чем у больных младше 75 лет).

Таблица 2. Влияние бисопролола на сердечно-сосудистый прогноз в разных возрастных группах (по данным CIBIS-II, приведено сравнение с группой плацебо [5])

Показатели	Возрастные группы из CIBIS-II	
	<71 года	≥71 год
Общая смертность	↓ на 31%, достоверно	↓ на 32%, достоверно
Госпитализации по поводу всех причин	↓ на 15%, достоверно	↓ на 16%, тенденция
Госпитализации по поводу ухудшения ХСН	↓ на 35%, достоверно	↓ на 29%, достоверно
Сердечно-сосудистая смерть + госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин	↓ на 16%, тенденция	↓ на 51%, достоверно
Отмена лечения	↓ на 7%, достоверно	↑ на 23%, достоверно

Примечания: ↓ – снижение; ↑ – повышение.

больных, если на фоне титрования доз этих препаратов клинические проявления ХСН сохраняются, к терапии добавляют антагонист альдостерона, затем при необходимости – ивабрадин (если имеется синусовый ритм с частотой >70 в минуту); в последующем, возможно, дигоксин. В части случаев требуется применение других классов лекарственных средств (нитратов, антитромботических, противоаритмических и др.). Необходимо иметь в виду возможность использования (при наличии соответствующих показаний) также инвазивных подходов – имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и кардиальной ресинхронизирующей терапии.

Место β-АБ в лечении ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ у пациентов пожилого возраста показано в таблице 1.

Влияние приема бисопролола на выживаемость при лечении ХСН у лиц пожилого возраста. В обновленных Рекомендациях 2012 г. данный препарат указан в качестве одного из четырех известных β-АБ, специально показанных для лечения ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ [9]. Эта рекомендация в полной мере касается и исследуемой нами категории лиц пожилого возраста. Считаем уместным привести здесь данные дополнительного анализа исследования CIBIS-II, где анализировалось влияние приема бисопролола на выживаемость, в том числе в зависимости от возраста больных [5].

В целом РКИ CIBIS-II продемонстрировало благоприятное влияние оригинального бисопролола на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ХСН [4]; это исследование рассматривается в качестве одного из эталонных РКИ с β-АБ при ХСН [8, 9]. Среди участников, вошедших в CIBIS-II, было 539 пациентов в возрасте ≥71 года (это составило около 20% от общего количества больных). Из них 275 человек входили в группу плацебо и 264 пациента – в группу бисопролола. В таблице 2 представлены данные о влиянии бисопролола на прогноз при ХСН в сравнении с таковым плацебо для лиц в возрасте ≥71 года и для более молодых пациентов.

Как видно из таблицы, благоприятные эффекты приема оригинального бисопролола на сердечно-сосудистый прогноз в сравнении с плацебо оказались идентичными в анализируемых возрастных группах. Специально хочется отметить выявленное среди более пожилых пациентов достоверное (на 32%) снижение общей смертности на фоне приема бисопролола, а также достигнутое при его использовании значительное уменьшение количества госпитализаций по поводу ХСН. Представленные данные обосновывают широкое применение бисопролола в лечении пожилых больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ (с соблюдением общепринятых принципов назначения малых стартовых дозировок и адекватного по темпу титрования) [6-9].

Таким образом, у данной популяции наряду с терапией ХСН бисопролол успешно используется в лечении АГ и ИБС, включая как острые, так и хронические ее формы [6]:

- бисопролол обеспечивает достижение устойчивого (и плавного, без резкого снижения АД) контроля АГ; широко используется в качестве базисного класса антигипертензивных средств, в особенности у лиц с сопутствующими ХСН и ИБС (острой и хронической);
- препарат является эффективным антиангинальным средством; существенно уменьшает количество эпизодов стенокардии даже при использовании в относительно невысокой (5 мг/сут) дозировке; дополнительный антиангинальный эффект может быть получен при сочетании бисопролола с нитратами, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (например, амлодипином), ивабрадином (только при синусовом ритме); по результатам анализа наших исследований применения оригинального бисопролола более чем у 2 тыс. больных АГ и хронической ИБС в возрасте >60 лет (исследование КОНТУР, Украина), препарат характеризовался хорошими антигипертензивным и антиангинальным эффектами, а также удовлетворительной переносимостью (что также касалось пациентов с клиническими проявлениями ХСН);
- бисопролол может широко применяться для улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных с острым коронарным синдромом, а также при хронической ИБС (в частности, у постинфарктных больных);
- данное лекарственное средство эффективно контролирует ЧСС при однократном приеме в течение суток, что касается как лиц с синусовым ритмом, так и пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП); бисопролол эффективен для контроля ЧСС у больных с пароксизмальной, персистирующей и перманентной формами ФП в качестве препарата 1-й линии (напомним, что целевые уровни ЧСС при стратегии так называемого мягкого контроля в обновленных европейских рекомендациях 2012 года по ФП составляют <110/мин в покое, а при стратегии жесткого контроля ЧСС – <80/мин в покое и <110/мин при умеренной физической нагрузке);
- являясь одним из наиболее селективных β_1-адренергических блокаторов, бисопролол характеризуется хорошим профилем безопасности у больных высокого сердечно-сосудистого риска (например, постинфарктных, с ХСН) при наличии у них таких сопутствующих состояний, как хроническое обструктивное заболевание легких (без выраженной бронхообструкции), сахарный диабет (кроме декомпенсации), атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (без тяжелой перемежающейся хромоты).

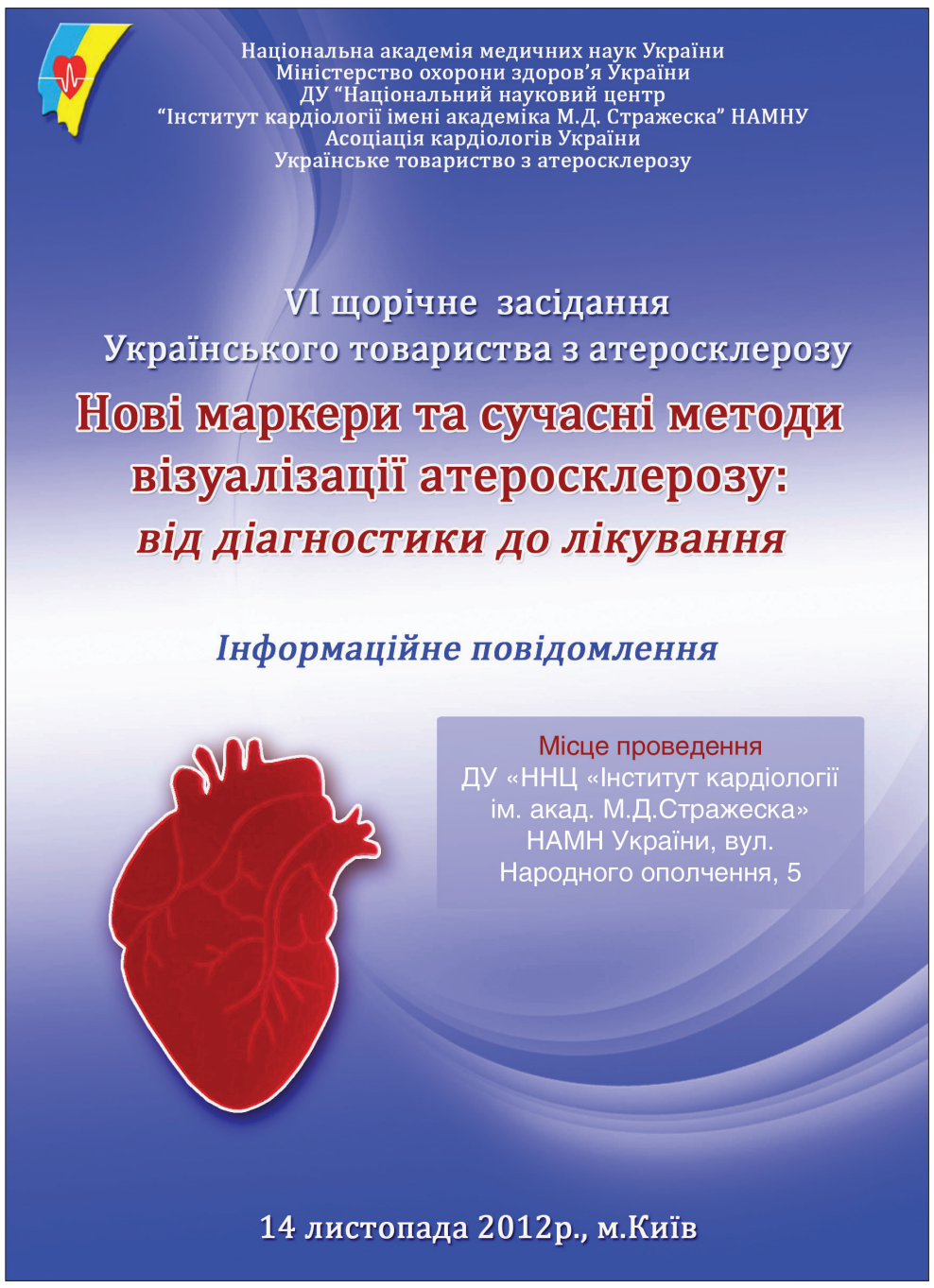
Завершая обсуждение проблемы лечения пожилых больных с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, еще раз отметим, что такая форма ХСН широко представлена именно в этой возрастной категории. Подходы к терапии таких пациентов схожи с аналогичными, которые существуют для лиц более молодого возраста. Возраст больных *per se* не должен быть причиной для отказа в проведении пациенту с ХСН полноценного лечения (включая как назначение современных лекарственных средств, так и использование высокотехнологичных немедикаментозных подходов).

Для бисопролола накоплена обширная доказательная база. Данные масштабного РКИ CIBIS-II свидетельствуют о достоверном улучшении сердечно-сосудистого прогноза при ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ (в т. ч. для группы лиц в возрасте ≥71 года). Бисопролол также применяют в лечении больных с АГ, острым коронарным синдромом, хронической ИБС (включая лиц с целым рядом сопутствующих заболеваний).

В целом можно с уверенностью говорить о бисопрололе как об одном из β-АБ выбора для пациентов пожилого возраста, имеющих показания к назначению препаратов этого класса.

Литература

1. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. [та ін.] // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 101-116.
2. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. I. Клініко-демографічні та інструментальні дані / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8-14.
3. Aging changes in the cardiovascular system / Aronow W.S., Fleg J.L., Rich M.W. [et al.] // Cardiovascular disease in the elderly. – Informa Healthcare USA, Inc., 2008. – P. 1-137.
4. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
5. Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2001; 3: 469-79.
6. Gray R. Cardiovascular disease in the elderly / Gray R., Pack L. // Oxford, 2011. – 320 p.
7. 2009 Focused Updatet Incoporated into thet ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults/ A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol.119. – P. e391-e479.
8. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology / McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
9. Schwartz J.B. Cardiovascular disease in the elderly / Schwartz J.B., Zipes D.P. // Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine; ed by Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P. [et al.]. – Elsevier, 2012. – Chapt. 80. – p.1727-1756.



Оперативно про головне

Хроніка ключових подій

Новости FDA

FDA расширило спектр показаний к назначению препарата Xarelto

2 ноября FDA были расширены показания к применению Xarelto (ривароксабана). Теперь данный пероральный антикоагулянт можно применять для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ), а также для профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии.

В настоящее время Xarelto разрешен в США для применения с целью снижения риска инсульта и образования тромбов у людей с неклапанной формой мерцательной аритмии (ноябрь 2011 г.), а также для снижения риска тромбообразования у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на коленном суставе или эндопротезирование тазобедренного сустава (июль 2011 г.). К другим препаратам, одобренным FDA для лечения и уменьшения риска тромбообразования, относят Lovenox (эноксапарин), генерики эноксапарина, Arixtra (фондапаринукс), Fragmin (дальтепарин), Coumadin (варфарин) и гепарин.

Безопасность и эффективность применения Xarelto для лечения ТГВ и ЛЭ, а также для профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии оценивались в 3 клинических исследованиях. В общей сложности в испытаниях приняли участие 9478 пациентов с ТГВ или ЛЭ, которые были рандомизированы для получения Xarelto, комбинации эноксапарина и антагонистов витамина К или плацебо. Исследования продемонстрировали, что прием перорального препарата Xarelto был так же эффективен, как и применение комбинации эноксапарина с антагонистом витамина К. У 2,1% пациентов, получавших Xarelto, возникли симптомы ТГВ или ЛЭ, среди получавших комбинацию эноксапарина и антагониста витамина К таких больных было 1,8-3%. При этом у ривароксабана были отмечены более простой режим дозирования и лучший профиль безопасности в отношении частоты массивных кровотечений.

Официальный сайт FDA: http://www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***