

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, І.І. Князькова, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Бета-адреноблокатори при хронічній серцевій недостаточності

Продолжение. Начало в № 2, 2012 г.

Применение бета-блокаторов в специальных группах

Поскольку сердечная недостаточность ассоциируется с рядом важных сопутствующих состояний, существенное внимание было уделено ключевым подгруппам пациентов для определения у них преимуществ терапии β-блокаторами, в частности у больных сахарным диабетом и лиц пожилого возраста, в зависимости от пола и расы.

Подавляющее большинство среди больных, вошедших в клинические исследования по сердечной недостаточности, составили мужчины европеоидной расы с ИБС. Хотя продемонстрированы существенные преимущества β-блокаторов при ишемической и неишемической этиологии ХСН, менее четкие доказательства имеются в отношении преимуществ этих препаратов у женщин. Ретроспективный анализ пациенток исследования MERIT-HF (женщины составили 22,5% больных, включенных в исследование) показал, что лечение метопрололом CR/XL приводило к 21% снижению первичной комбинированной конечной точки смертности от всех причин и госпитализаций (p=0,04). Кроме того, число госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин уменьшилось на 29%, а в связи с сердечной недостаточностью – на 42%. P. Shekelle и соавт. провели метаанализ по оценке влияния гендерного фактора на ответ на терапию β-блокаторами в крупных клинических исследованиях. Объединение данных CIBIS II, US Carvedilol, MERIT-HF и COPERNICUS дало в общей сложности 2134 больные женщины, участвовавшие в этих исследованиях. Снижение относительного риска у женщин, получавших β-блокаторы, составило 0,63 (95% ДИ от 0,44 до 0,91). В этих рандомизированных исследованиях у мужчин, у которых снижение риска составило 0,66 (95% ДИ от 0,59 до 0,75), результаты были практически идентичны. Таким образом, подтверждена эффективность β-блокаторов у женщин с умеренной и тяжелой ХСН.

Отсутствие эффективности бупролола у пациентов негроидной расы с сердечной недостаточностью индуцировало вопрос о возможном существовании расовых различий ответа на определенные лекарственные средства. P. Shekelle и соавт. провели анализ эффективности терапии β-блокаторами в зависимости от расовой принадлежности путем объединения данных исследований MERIT-HF, US Carvedilol, COPERNICUS и BEST. В целом в четырех исследованиях участвовали 1172 афроамериканца и более чем 8 тыс. пациентов европеоидной расы с ХСН. Снижение риска среди пациентов-афроамериканцев составило 0,97 (95% ДИ от 0,68 до 1,37), тогда как у пациентов европеоидной расы – 0,69 (95% ДИ от 0,55 до 0,85). Однако при исключении из анализа данных исследования BEST снижение риска смертности у пациентов-афроамериканцев было 0,67 (95% ДИ от 0,38 до 1,16), аналогичные данные отмечены у пациентов европеоидной расы.

Принципы назначения β-блокаторов

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что β-блокаторы оказывают благоприятное влияние на клиническое течение, улучшают функцию ЛЖ, снижают заболеваемость и смертность у пациентов с ХСН разной степени тяжести и должны рассматриваться у данной категории больных в качестве стандартного

лечения. В рекомендациях Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов (ACC/АНА) и Ассоциации кардиологов Украины подчеркивается, что β-адреноблокаторы являются препаратами первой линии для всех больных (II-IV ФК по NYHA) со стабильной ХСН ишемической и неишемической этиологии и снижением ФВ ЛЖ на фоне стандартного лечения, включающего диуретики и ингибиторы АПФ, за исключением тех больных, которым β-адреноблокаторы противопоказаны (уровень доказательств А, класс рекомендаций I). Вместе с тем в рекомендациях ACC/АНА β-адреноблокаторы входят в перечень препаратов, назначаемых на стадии А, то есть пациентам, не имеющим структурных изменений сердца или симптомов сердечной недостаточности, но с высоким риском развития сердечной недостаточности в связи с наличием факторов риска, таких как ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, влияние кардиотоксических препаратов, чрезмерное употребление алкоголя, хроническая ревматическая болезнь, или с кардиомиопатией в анамнезе. Вместе с тем дискуссионным остается вопрос о целесообразности применения β-блокаторов в качестве антигипертензивной терапии.

Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного давления (если систолическое артериальное давление исходно больше 90 мм рт. ст.) и исходная ЧСС не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов. Однако эффект от лечения более выражен у больных с исходной тахикардией (более 80 уд./мин) и достаточно высоким артериальным давлением (систолическое давление более 100 мм рт. ст.) (В). При обычных клинических ситуациях β-адреноблокаторы должны применяться только дополнительно к ингибиторам АПФ и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. Важно помнить, что β-адреноблокаторы не относятся к числу средств скорой помощи и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации. В редких клинических ситуациях (преобладание выраженной тахикардии при невысоком артериальном давлении, когда сочетание ингибитора АПФ и β-адреноблокатора затруднено) можно начать терапию с β₁-адреноблокатора бисопролола с последующим присоединением ингибитора АПФ (В). Такой порядок лечения при исходно низкой ФВ ЛЖ <28% (В) наиболее оправдан. Конечная цель в любом случае – максимально быстрый перевод больных с ХСН на комбинацию ингибитора АПФ и β-адреноблокатора.

Все источники рекомендуют применять для лечения больных ХСН один из трех β-адреноблокаторов, доказавших эффективность в крупных рандомизированных исследованиях: бисопролол или метопролола сукцинат замедленного высвобождения (SR/XL), которые селективно блокируют β₁-адренорецепторы, или карведилол, который блокирует α₁-, β₁-, β₂-адренорецепторы и имеет свойства антиоксиданта и антипролиферативного средства (А, I). Следует подчеркнуть, что применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН противопоказано (А).

Кроме вышеперечисленных трех β-адреноблокаторов, Европейское общество кардиологов и Ассоциация кардиологов Украины рекомендуют для лечения больных ХСН небиволол (А, I). Рекомендации ACC/АНА не включают небиволол в список препаратов, рекомендуемых для лечения ХСН.

Авторы рекомендаций Европейского общества кардиологов и ACC/АНА обращают внимание на то, что не проводились исследования, рассматривающие вопрос о том, является ли благоприятное влияние карведилола на выживаемость пациентов большим, чем метопролола сукцината, при использовании обоих препаратов в целевых дозах. То есть преимущество какого-либо одного из предлагаемых трех β-адреноблокаторов в настоящее время не доказано. Авторы российских рекомендаций отмечают, что препаратом выбора при нетяжелом хроническом бронхите у больных ХСН является бисопролол (С), а при сахарном диабете 2 типа – карведилол, который в отличие от других β-адреноблокаторов улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (А).

β-Адреноблокаторы оказывают у женщин столь же выраженный эффект по снижению смертности, как и у мужчин (метаанализ исследований CIBIS-II, MERIT-HF, BEST, COPERNICUS, US Carvedilol HF, а также данные исследования CIBIS-III, SENIORS).

Практические рекомендации по использованию β-блокаторов при ХСН

Кому показана терапия β-блокаторами?

– Всем пациентам со стабильной ХСН и ФВ ЛЖ ≤40%.

– При отсутствии противопоказаний (симптоматическая гипотония или брадикардия, бронхиальная астма).

Когда начинать терапию?

– Пациенты должны находиться на терапии ингибиторами АПФ (при отсутствии противопоказаний) или блокаторами рецепторов ангиотензина II.

– Пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки, без признаков выраженных застойных явлений на подобранных дозах диуретиков.

– У стабильных пациентов в стационаре или амбулаторно.

– Анализ терапии. Избегать назначения верапамила, дилтиазема, антиаритмических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов.

β-Блокаторы

– Бисопролол, метопролола сукцинат или небиволол, карведилол.

Принципы терапии β-блокаторами

– Лечение β-блокаторами при ХСН должно начинаться осторожно, с 1/8 терапевтической дозы, которая показана в таблице 1 как стартовая.

– Дозы увеличиваются медленно (при условии хорошей переносимости терапии не чаще раза в две недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении артериального давления раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной как целевая.



А.Н. Беловол

– Как и в случае с ингибиторами АПФ, необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка β-блокатора.

– Большинство пациентов, получающих β-блокаторы, могут начинать лечение и наблюдаться в амбулаторных условиях.

В начале терапии и в процессе титрования могут развиваться проходящие нарушения: гипотония, брадикардия и/или ухудшение сердечной недостаточности, что требует своевременного их выявления и устранения. С этой целью целесообразно придерживаться следующей тактики:

– контроль симптомов сердечной недостаточности, признаков застоя жидкости, уровня артериального давления, ЧСС;

– при нарастании симптомов сердечной недостаточности в первую очередь следует увеличивать дозу диуретиков и (если возможно) ингибиторов АПФ;

– при неэффективности этой меры – временное снижение дозы β-адреноблокатора; после стабилизации состояния терапия β-адреноблокатором возобновляется со стартовой дозы;

– при развитии гипотонии следует уменьшить дозу вазодилаторов; только при неэффективности этой меры показано временное снижение дозы β-адреноблокатора (до стабилизации артериального давления);

– при возникновении брадикардии следует уменьшить дозу или прекратить прием препаратов, уменьшающих ЧСС; при необходимости возможно временное снижение дозы β-адреноблокатора либо их полная отмена в случае крайней необходимости;

– по достижении стабильного состояния необходимо возобновить лечение и/или продолжить титрование дозы β-блокаторов.

В случаях обострения ХСН на фоне длительного приема β-адренорецептора следует попытаться оптимизировать другую терапию (диуретики, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды), снизить дозу β-адренорецептора, избегая его полной отмены. Отмена β-адренорецептора может приводить к ухудшению течения ХСН, поэтому должна производиться лишь при невозможности продолжить лечение по принципам, указанным выше. После стабилизации состояния лечение β-адренорецепторами должно быть возобновлено, начиная с меньших доз.

Таблица 1. Ориентированная схема титрования β-адреноблокаторов у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Препарат	Стартовая доза, кратность приема в сутки, мг	Ориентированные суточные дозы на этапах титрования, кратность приема в сутки, мг	Целевая доза, кратность приема в сутки, мг	Общий период титрования
Бисопролол	1,25 мг, 1 раз	2,5-3,75-5-7,5-10 (в 1 прием)	10 мг, 1 раз	От нескольких недель до нескольких месяцев
Карведилол	3,125 мг, 2 раза	12,5-25-37,5-50* (в 2 приема)	25 мг, 2 раза*	
Метопролола сукцинат CR/XL	12,5 мг, 1 раз	25-50-100-150-200 (в 1 прием)	200 мг, 1 раз	
Небиволол	1,25 мг, 1 раз	2,5-5-7,5-10 (в 1 прием)	10 мг, 1 раз	

*У некоторых пациентов при адекватной переносимости возможно последующее увеличение суточных доз до 75 мг (37,5 мг, 2 раза) и 100 мг (50 мг, 2 раза).

Таблиця 2. Частота побочних ефектів β-адреноблокаторів

Побочний ефект, %	Група	Інше дослідження*			
		US Carvedilol	CIBIS-II	MERIT-HF	COPERNICUS
Головокруження	ББ	32,4	2,9	1,8	23,1
	Плацебо	19,2	3,8	1,0	16,8
Брадикардия	ББ	8,8	0,4	1,5	11,8
	Плацебо	0,9	0	0,4	3,2
Ухудшення СН	ББ	16,0	12,0	3,9	28,1
	Плацебо	21,0	18,0	5,8	33,6

Примечание:
* Все приведенные исследования проводились на оригинальных молекулах.
ББ – β-адреноблокатор.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована в целом хорошая переносимость β-адреноблокаторов при лечении ХСН (табл. 2). Побочные эффекты при лечении β-блокаторами были связаны с блокадой адренергических рецепторов и включали головокружение, брадикардию и гипотензию. Головокружение чаще возникало на начальном этапе терапии и в период коррекции доз и обычно исчезало спонтанно или после адаптации сопутствующей терапии.

При развитии побочных эффектов рекомендуется:

– В случае появления артериальной гипотензии необходимо снизить дозировку других гипотензивных препаратов (кроме ингибиторов АПФ/блокаторов AT₁-рецепторов), например диуретиков и нитратов. Бессимптомная гипотензия не требует вмешательства.

– При ухудшении течения сердечной недостаточности следует увеличить дозу диуретиков (зачастую временно) и по возможности продолжить терапию β-блокаторами (при необходимости – в более низкой дозировке).

– При выраженной брадикардии необходимо провести электрокардиографию (или постоянное наблюдение в амбулаторных условиях) для исключения блокады. Прекратить прием сердечных гликозидов. Дозировка β-блокаторов должна быть уменьшена или отменена.

Противопоказания к назначению β-блокаторов при ХСН:

- бронхиальная астма и тяжелая патология бронхов;
- симптомная гипотония;
- синусовая брадикардия (<50 уд/мин);
- нарушения проводимости: атриоventрикулярные блокады II и III степени, синдром слабости синусового узла (при отсутствии постоянного кардиостимулятора);
- тяжелый облитерирующий эндартериит.

Наличие хронического бронхита, осложняющего течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению β-блокаторов. Во всех случаях необходимо попытаться их назначить, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения β-блокатором от их применения необходимо отказаться. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоэффективного β₁-блокатора бисопролола.

Общепринятого критерия порогового уровня систолического артериального давления, при котором β-блокаторы не назначают или отменяют, не существует. Так, в исследовании COMET при ХСН III-IV ФК по NYHA критерием исключения было систолическое артериальное давление в покое <85 мм рт. ст. В итальянском наблюдательном исследовании BRING-UP в реальной жизни β-блокаторы не назначали при систолическом артериальном давлении ≤90 мм рт. ст., что отмечено у 9% больных ХСН.

При этом следует отметить факт отсутствия существенного влияния терапии β-адреноблокаторами на уровень артериального давления у больных ХСН. По данным офисных измерений систолического артериального давления в ходе лечения β-адреноблокаторами в крупных исследованиях у больных ХСН оно или не изменялось, или снижалось на 1–3 мм рт. ст. Так, в исследовании MERIT-HF снижение систолического артериального давления в группе метопролола составило в среднем 2 мм рт. ст., а в группе плацебо – 3–5 мм рт. ст. При этом артериальная гипотензия была причиной отмены лечения у 0,7% больных, получавших метопролол, и у 0,2% больных группы плацебо. В исследовании COMET снижение систолического артериального давления составило в группе карведилола 3,8 мм рт. ст., а в группе метопролола 2 мм рт. ст. По данным итальянского наблюдательного исследования BRING-UP, вследствие артериальной гипотензии β-адреноблокаторы были отменены у 3% больных ХСН, причем с такой же частотой они были отменены по желанию больных.

При исходной склонности к брадикардии или ее развитии в начале титрования β-адреноблокаторов необходимо рассмотреть возможность синдрома слабости синусового узла для своевременной имплантации электрокардиостимулятора, что позволит проводить терапию β-адреноблокаторами. Абсолютная величина снижения ЧСС при лечении β-адреноблокаторами, по данным крупных многоцентровых исследований CIBIS II, MERIT-HF, COMET и др., составляет 10–14 в минуту.

При сочетании ХСН и сахарного диабета 2 типа назначение β-адреноблокаторов абсолютно показано, при этом сохраняются все положительные эффекты препаратов этого класса.

Заключение

В настоящее время β-адреноблокаторы заняли прочное место в ряду препаратов первого ряда для терапии ХСН. Их способность замедлять прогрессирование болезни, уменьшать число госпитализаций и улучшать прогноз декомпенсированных больных не вызывает сомнений (уровень доказательств А). Данные доказательной медицины демонстрируют, что бисопролол эффективно снижает смертность и заболеваемость (потребность в госпитализациях) у пациентов с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, наряду с улучшением клинического статуса (ФК ХСН, толерантность к физической нагрузке, качество жизни). По способности снижать риск заболеваемости и смерти декомпенсированных больных β-адреноблокаторы превосходят ингибиторы АПФ. Важнейшим условием обеспечения безопасности использования β-блокаторов при ХСН является соблюдение установленного порядка их применения.

Список литературы находится в редакции. 3

Украина — участник европейского исследования EUROASPIRE IV

Известно, что популяционное изучение состояния здоровья населения дает возможность выявить имеющиеся слабые стороны здравоохранения и спланировать методы профилактики и лечения популяции в будущем. В течение последних 12 лет в Германии, Франции, Италии, Нидерландах, Финляндии, Чехии, Венгрии и Словении проводят исследования EUROASPIRE I, II, III. В EUROASPIRE III помимо перечисленных вошло еще 14 европейских стран. В 2012 г. впервые в масштабном международном многоцентровом популяционном исследовании EUROASPIRE IV принимает участие Украина, что является признанием высокого уровня кардиологической службы и роли Ассоциации кардиологов Украины под руководством ее президента академика НАМН Украины, профессора В.Н. Коваленко. Следует отметить, что Украина – единственная страна среди всех стран данного европейского проекта, где спонсором выступает отечественная фармацевтическая компания – Универсальное агентство «Про-Фарма», благодаря которой данный проект будет воплощен в жизнь. Об основных целях этого исследования и значении участия в нем для нашей страны наш корреспондент беседовала с национальным координатором проекта EUROASPIRE IV, и. о. заведующего кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктором медицинских наук, профессором Мариной Николаевной Долженко.

– С какой целью был создан проект EUROASPIRE?



– Этот проект был организован с целью осуществить мониторинг ситуации в области вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших острый коронарный синдром (ОКС), операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) или транслюминальную баллонную ангиопластику и стентирование. Поводом для изучения этого вопроса в рамках широкомасштабного популяционного исследования стали данные, свидетельствующие о том, что уровень сердечно-сосудистых катастроф и смертности в популяции больных данных категорий продолжает оставаться высоким, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику современных методов лечения ИБС, в том числе хирургических и малоинвазивных.

Сравнительный анализ трех исследований – EUROASPIRE I, II и III продемонстрировал отсутствие позитивных тенденций в отношении эффективности контроля уровня артериального давления (АД) и распространенности такого серьезного фактора сердечно-сосудистого риска, как курение. При этом отмечено значительное увеличение распространенности среди больных ИБС нарушений метаболического и липидного обмена: с каждым годом удельный вес таких показателей, как повышенная масса тела, ожирение, в том числе абдоминальное, сахарный диабет, в структуре сопутствующих состояний возрастает.

Полученные данные позволили получить четкую картину ситуации, создавшейся в области ведения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Увеличение распространенности факторов риска у больных ИБС, которая сама по себе является серьезным фактором риска, свидетельствует о недостаточной работе врачей в направлении первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

– Каковы цели и задачи исследования EUROASPIRE IV в Украине?

– В данном испытании будут принимать участие 8 клинических центров г. Киева. Целью проведения EUROASPIRE IV в Украине является получение клинико-диагностических показателей, а также данных опроса врачей и пациентов в отношении современного состояния ведения больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), АКШ и стентирования, на основании которых будут разработаны современные рекомендации по ведению таких лиц. Эти рекомендации будут включать вопросы сердечно-сосудистой профилактики и лечения – как немедикаментозного, так и лекарственного. Мы надеемся, что результаты исследования EUROASPIRE IV в Украине помогут ответить на вопрос: что нужно сделать для того, чтобы больные в нашей стране получали необходимое современное лечение в соответствии с европейскими рекомендациями.

Основными задачами исследования EUROASPIRE IV в Украине являются следующие.

1. Определение перечня лекарственных препаратов, чаще всего назначаемых врачами в реальной клинической практике пациентам после ИМ, АКШ и стентирования, а также перечня препаратов, которые самостоятельно принимают/прекращают принимать больные.

2. Статистическая обработка полученных реальных данных для дальнейшей активной работы с кардиологами, терапевтами, семейными врачами в целях обучения Европейским стандартам ведения пациентов после ИМ, АКШ и стентирования на курсах последипломного образования.

3. Получение реальной картины распространенности в популяции пациентов после ИМ, АКШ и стентирования таких факторов риска, как нарушение толерантности к глюкозе/предиабет и сахарный диабет. В свою очередь, это станет стимулом и предоставит новые возможности для своевременной диагностики сопутствующих состояний, повышающих сердечно-сосудистый риск, и проведения их коррекции в соответствии с Европейскими рекомендациями.

4. Выявление реальной картины наличия высокой многофакторной степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их связи с патологией почек и развитием хронической почечной недостаточности, что даст возможность разработать практические рекомендации для как врачей-кардиологов, так и врачей первичного звена.

5. Выявление реальной картины назначения и применения немедикаментозных методов лечения и вторичной профилактики у больных после ИМ, АКШ и стентирования. Одним из методов контроля является содержание CO₂ в выдыхаемом воздухе, что позволит определить долю курящих среди больных данной группы.

6. Выявление с помощью опросников таких состояний, как скрытые депрессивные и тревожные расстройства, а также определение качества жизни больных после ИМ, АКШ и стентирования.

7. Дальнейшее наблюдение за пациентами – участниками исследования EUROASPIRE IV с целью определить частоту развития конечных точек – смерти и дестабилизации состояния: реинфаркта, необходимости в повторной реваскуляризации, развития рефрактерной сердечной недостаточности, а также с целью установить взаимосвязь между факторами риска, принимаемой лекарственной терапией, комплаенсом и выживаемостью больных.

8. Оценка степени соответствия назначаемого лечения пациентам после ИМ, АКШ и стентирования современным европейским и украинским рекомендациям.

Следует отметить, что, кроме выполнения вышеперечисленных задач, участие Украины в исследовании EUROASPIRE IV позволит сопоставить частоту использования различных методов немедикаментозной и медикаментозной сердечно-сосудистой профилактики у больных, перенесших ИМ, АКШ или стентирование, в Украине и европейских странах. Результаты данного исследования и созданные на их основе рекомендации по ведению пациентов перечисленных категорий будут способствовать более активному проведению профилактической работы среди населения.

Подготовила Наталья Очеретяная

3