

# Бета-блокаторы в свете новых рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности

**20 декабря 2012 г. в Киевском городском центре сердца состоялся научно-практический семинар «Актуальные вопросы лечения хронической сердечной недостаточности», в рамках которого ведущие специалисты в профильной области представили современные подходы к профилактике и лечению указанной патологии.**



Руководитель отдела сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), президент Украинской ассоциации специалистов по

сердечной недостаточности, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков осветил проблему выбора бета-блокаторов (ББ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению острой и хронической сердечной недостаточности, опубликованным в 2012 г., ББ в сочетании с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) показаны всем пациентам с симптомами ХСН (NYHA II-IV) и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ)  $\leq 40\%$  для снижения риска госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью и риска преждевременной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). В сравнении с документом 2008 г. приведенное положение претерпело изменения. Ранее ББ рекомендовалось назначать пациентам уже на фоне приема ИАПФ. Изменения внесены не случайно: в исследовании SIBIS-II было показано, что у пациентов назначение ББ ранее ИАПФ в рамках терапии ХСН приводит к улучшению долгосрочного прогноза — как и назначение ББ пациентам, получающим ИАПФ. Имеются данные о том, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с низким коронарным резервом, угрозой дестабилизации состояния и высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) более целесообразно может оказаться назначение ББ в качестве первого из нейрогуморальных антагонистов с последующим подключением ИАПФ; при этом обязательным условием назначения ББ должно быть устранение клинических признаков застойных явлений в легких и периферических отеков.

Итак, лечение ХСН включает обязательное применение двух препаратов различных классов (ИАПФ и ББ), так как они потенцируют действие друг друга и оказывают позитивное влияние на снижение риска смерти и госпитализации таких пациентов.

Впервые данный подход использован шведской группой исследователей из Гетеборгского университета в середине 1970-х гг.: была высказана гипотеза, согласно которой польза от увеличения продолжительности диастолы, при которой происходит восстановление энергетического баланса в миокарде, будет выше негативного влияния основного эффекта ББ, связанного с угнетением сократительной (инотропной) функции сердца. Исходя из клинического опыта и основываясь на предположении, что это должно помочь больным с декомпенсацией сердечной деятельности и выраженной тахикардией, ученые применяли малые и средние дозы ББ, чтобы уменьшить энергетическую потребность миокарда. Несмотря на положительные результаты исследований, данная инновация не была использована в клинической практике, поскольку в то время отсутствовали теоретические предпосылки полученного эффекта. Однако результаты ряда последующих крупных фундаментальных клинических исследований

подтвердили и дополнили выводы шведских ученых. С 2001 г. ББ применяются в качестве базисной терапии ХСН и включены в международные рекомендации.

При тяжелой ХСН в миокарде происходит определенное «перепрограммирование» генетического аппарата кардиомиоцитов, ответственного за реализацию биохимических превращений, при этом отмечается схожесть патологических регуляторных и эффекторных изменений, протекающих при ХСН, с процессами, происходящими в эмбриональной ткани миокарда (фетальный фенотип), связанными с адаптацией к более низкому уровню энергозатрат миокарда. Повлиять на патологические изменения возможно только в плане улучшения прогноза (повышения продолжительности жизни). ББ являются наиболее эффективными в достижении этой цели, так как с их помощью удается предотвратить сдвиг метаболических процессов в сторону фетальных изменений, увеличить продолжительность жизни больного ХСН. Согласно результатам наших клинических наблюдений, при дилатационной кардиомиопатии и декомпенсированной ХСН добавление в схему терапии ББ в достаточных дозах способствовало увеличению продолжительности жизни ряда пациентов до 12-13 лет с момента начала заболевания (до применения ББ — только на период до 5 лет).

В настоящее время, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, при ХСН рекомендуется назначать бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат (CR/XL) и небиволол. Для первых трех препаратов — бисопролола, карведилола, метопролола сукцината (CR/XL) — накоплена наиболее обширная доказательная база, позволяющая утверждать о наличии у них выраженного положительного эффекта в терапии пациентов с ХСН. В ряде крупных исследований было показано, что добавление ББ к стандартной терапии (обязательно включающей ИАПФ) больных с клинически манифестированной ХСН и ФВЛЖ  $\leq 40\%$  и соблюдение курса лечения в течение продолжительного времени (от 6 мес до нескольких лет) сопровождается статистически достоверным снижением смертности на 34-65% и частоты госпитализаций на 20-30%.

При выборе ББ для лечения пациентов с сердечной недостаточностью необходимо ориентироваться на критерии эффективности и безопасности лекарственного средства.

В исследовании COPERNICUS (2001) с участием 2889 пациентов с ХСН IV ФК по NYHA и ФВЛЖ  $< 25\%$  смертность на фоне терапии ББ в сравнении с таковой при приеме плацебо снижалась на 35%. В испытаниях SIBIS-II и MERIT-HF с использованием бисопролола и ретардированного метопролола сукцината было также показано значительное улучшение по этому показателю (снижение на 34%) у пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA. Присоединение к ИАПФ бисопролола в исследовании SIBIS-II, метопролола CR/XL в MERIT-HF, карведилола в COPERNICUS предотвращало 41, 38 и 71 летальный исход соответственно (J. McMurray et al., 2002).

В 1996 г. в исследовании U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group было показано, что использование карведилола на фоне приема ИАПФ и диуретика у пациентов с ХСН приводит к снижению риска смерти на 65% в сравнении с таковым при терапии плацебо. Следует сказать, что ни один

из апробированных при ХСН других ББ на сегодня не продемонстрировал такого снижения относительного риска смерти при данном синдроме.

В многоцентровом исследовании COMET (2003), которое явилось первым прямым сравнительным испытанием влияния карведилола и селективного ББ II поколения метопролола (тартрата) на выживаемость, в дозах, обеспечивающих эквивалентный антиадренергический эффект, при среднем сроке наблюдения 58 мес карведилол снижал (на 17% с высокой степенью достоверности;  $p < 0,0001$ ) риск смерти пациентов в сравнении с соответствующим показателем для метопролола, что обусловило среднее увеличение расчетной продолжительности жизни на 1,4 года в группе карведилола при максимальной продолжительности наблюдения пациентов до 7 лет, и отличия по влиянию препаратов на ЧСС не объясняли их различный эффект на показатели смертности. В связи с этим было выдвинуто предположение, что эффективность карведилола при ХСН напрямую связана с его дополнительными свойствами. В ретроспективном сравнительном исследовании с применением карведилола и метопролола тартрата (по 887 больных в каждой группе; средний срок наблюдения — 11 мес), проведенном в западных и южных штатах США (1997-2000), было также продемонстрировано преимущество карведилола в отношении влияния на смертность и частоту госпитализации по причине сердечно-сосудистой патологии.

Карведилол блокирует  $\beta_1$ -рецепторы миокарда (общее свойство для всех ББ), что обеспечивает кардиопротекторный эффект. Кроме того, он оказывает влияние на секрецию ренина, снижая ее путем блокады  $\beta_1$ -рецепторов в почках. Высокую эффективность карведилола при ХСН связывают с его влиянием не только на  $\beta_1$ , но и на  $\alpha_1$ -рецепторы, а также с выраженными антиоксидантными свойствами (в том числе и его метаболитов). Блокада  $\beta_2$ -рецепторов, по-видимому, также определяет позитивное влияние карведилола при ХСН. Кроме того, карведилол, блокируя  $\beta_1$ -рецепторы, расположенные в стенках артерий, вызывает вазодилатацию, что способствует гемодинамической разгрузке сердца, увеличению перфузии скелетных мышц, улучшению почечного кровотока и в конечном итоге приводит к возрастанию диуреза и замедлению прогрессирования гипертрофии миокарда (антиремоделлирующий эффект). Карбазольная группа карведилола служит своеобразной химической ловушкой для свободных радикалов, значительно снижая их влияние. Свободные радикалы участвуют в нейтрализации оксида азота, который играет важную роль в регуляции периферического кровотока и профилактике тромбоза. Это свойство является уникальным для карведилола и отличает его от других ББ. В собственном исследовании на примере манжеточной пробы нами было показано, что карведилол\* (Кориол, КРКА) нормализует функцию эндотелия у пациентов с ХСН; в последующем эти результаты были подтверждены в украинском многоцентровом исследовании КОРИОЛАН (КОРИОЛ — Альтернатива насосной Несостоятельности сердца, 2006) с участием значительного количества пациентов.

Известно, что у пациентов с ХСН при длительном назначении ББ ФВЛЖ увеличивается за счет эффекта «реабилитации кардиомиоцитов» и, соответственно, кардиопротекторного эффекта препаратов данной группы. В метаанализе (M. Packer et al., 2001) 15 плацебо контролируемых

исследований (n=1936) было проанализировано влияние метопролола и карведилола на ФВЛЖ у больных ХСН; показано статистически достоверное преимущество карведилола во влиянии на данный показатель.

Профилактический эффект карведилола в отношении возникновения фибрилляции предсердий при ХСН был продемонстрирован в метаанализе исследований COPERNICUS и CAPRICORN (L. Abi Nasr et al., 2007); показано значительное снижение риска развития фибрилляции предсердий на фоне приема данного препарата. Следует отметить, что CAPRICORN — единственное исследование, в котором изучалось влияние ББ на прогноз у пациентов, у которых в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) наблюдалась дисфункция левого желудочка ( $\leq 40\%$ ); при этом на фоне терапии указанным препаратом отмечалось снижение смертности через 2,5 года на 23%, количества повторных ИМ на 41% в сравнении с таковыми при приеме плацебо.

Необходимо учитывать, что стартовая терапия ББ должна начинаться с минимальных стартовых доз с последующим их увеличением каждые 2-4 нед до достижения максимальной клинически переносимой дозы (с учетом целевой). В некоторых случаях при выраженной декомпенсированной сердечной недостаточности титрование можно начинать с доз вдвое меньше минимальных. Одними из наиболее важных составляющих лечения пациентов с ХСН с использованием ББ являются постоянное наблюдение и контроль проводимой терапии, так как только соблюдение этих условий может считаться залогом положительного результата.

В настоящее время схема титрования ББ подробно представлена в отечественных рекомендациях по лечению пациентов с ХСН. Повышение дозы на этапах ее клинического титрования возможно лишь в случае, если пациент адекватно переносит предыдущую. Необходимо отложить любое запланированное повышение дозы до тех пор, пока побочные эффекты (гипотензия, признаки задержки жидкости), возникшие на фоне приема предыдущей, более низкой дозы препарата, не исчезнут. К сожалению, как показывает европейская практика, примерно в 1/4-1/3 случаев удается достичь целевых доз ББ.

ББ противопоказаны при наличии у пациентов бронхиальной астмы (БА), клинически манифестированного бронхообструктивного синдрома (хроническое обструктивное заболевание легких не является противопоказанием), ЧСС  $< 55-60$  уд/мин, в случае синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокады II-III ст. (если не имплантирован водитель ритма), уровня систолического артериального давления  $< 90$  мм рт. ст. Пациентам с ХСН не следует назначать ББ при наличии признаков задержки жидкости в организме, требующих активной диуретической терапии.

Проблемы с титрованием ББ могут быть связаны с возникновением гипотензии, брадикардии, а также с ухудшением клинической картины сердечной недостаточности. Для профилактики перечисленных состояний рекомендуется прием ИАПФ и ББ в разное время суток (с разницей в  $\geq 2$  ч); кроме того, можно временно снизить дозу ИАПФ. Если пациент принимает нитропрепарат, дозу последнего следует уменьшить или рассмотреть возможность его отмены. После достижения эуволемии может быть снижена дозировка диуретика. При бессимптомной гипотензии возможно не изменять схему лечения, но дозу ББ

\* В Украине зарегистрирован препарат под названием Кориол® (КРКА).

Продолжение на стр. 18.



## Бета-блокаторы в свете новых рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 17.

в дальнейшем не увеличивают. При наличии брадикардии на фоне приема ББ и сердечных гликозидов или амиодарона необходимо уменьшить дозу последних и оценить возможность их отмены. В случае стойкой брадикардии следует уменьшить дозу ББ или отменить их. На фоне нарастающей одышки при ходьбе, появления ортопноэ и пастозности голеней необходимо в первую очередь исключить основные причины, приводящие к этому (аритмию, дестабилизацию ИБС), скорректировать режим питания и питья (ограничить прием

жидкости и пищевой соли), увеличить дозу диуретика; при неэффективности перечисленных мероприятий следует уменьшить дозу ББ.

Исходя из критериев безопасности при выборе ББ прежде всего обращают внимание на возможные побочные эффекты терапии. Согласно имеющимся данным, риск брадисистолии на фоне приема различных ББ сопоставим. Влияние на периферический кровоток более выражено у небиволола и карведилола, но это имеет положительный эффект у пациентов с ХСН. Также возможен риск возникновения

бронхообструкции. В исследовании COLA II изучалась переносимость карведилола в зависимости от возраста пациента. Как хорошую переносимость оценивали в случае достижения дозы 6,25 мг 2 р/сут. В европейском исследовании CIBIS-ELD проводилось сравнение титрования бисопролола и карведилола у пожилых пациентов. Между группами карведилола и бисопролола (12 нед наблюдения) не было обнаружено различий по частоте побочных явлений, а также по количеству больных, достигших целевой дозы препарата (25 и 24% соответственно).

В настоящее время отмечается усиление позиций карведилола в лечении пациентов с ХСН. Доказаны редуцирующее влияние карведилола на риск смерти амбулаторных пациентов с ХСН IV ФК и ФВ  $\leq 25\%$  и постинфарктных пациентов с ФВ  $\leq 40\%$ . В большей мере, чем бисопролол и метопролол CR/XL, карведилол снижает абсолютный риск смерти при ХСН (7,1 против 4,3%), что нашло свое отражение в новой редакции рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ХСН.

### ФАРМСПРАВКА

#### Скорочена інформація про лікарський засіб Коріол (КРКА, Словенія)

**Назва та характеристика.** Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг № 28. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТС C07A GO2. **Лікувальні властивості.** Показання. Есенціальна гіпертензія. Стабільна стенокардія. Хронічна серцева недостатність. Дисфункція лівого шлуночка після інфаркту міокарда (показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до карведилолу або інших компонентів препарату, бронхіальна астма, ХОЗЛ, важка печінкова недостатність, брадикардія (ЧСС  $< 50$  уд./хв), виражена гіпотензія, синдром слабкості синусового вузла, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, серцева недостатність, легенева гіпертензія, кардіогенний шок, метаболічний ацидоз. Вагітність і період годування груддю. **Побічні явища.** Інфекції та інвазії: часто – бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів. Підвищена чутливість (алергічна реакція), головний біль, запаморочення, втома, депресія, порушення сну, парестезія, вертиго, постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцебиття; рідко – периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності, задишка, набряк легень, астма; рідко – закладеність носа. Нудота, діарея, абдомінальний біль; рідко – сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; нечасто – висип, зуд, кропив'янка, червоний плоский лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Рідко – сухість очей, порушення зору, подразнення очей. **Метаболічні порушення:** збільшення маси тіла.

Рідко – біль у кінцівках, артралгія, судоми. Порушення сечовипускання, імпотенція; дуже рідко – порушення функції нирок у пацієнтів із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. **Лабораторні показники:** рідко – підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже наявним цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини; гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко – гриппоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко – анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості:** Карведилол – це неселективний  $\beta$ -блокатор з судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді  $\beta$ -адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади  $\beta_1$ -адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це приводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Особливості застосування.** На початку лікування Коріолом і в разі

збільшення дози може виникати ортостатична гіпотензія із запамороченням і вертиго. Ці ефекти можна попередити вживанням низької початкової дози Коріола, ретельним збільшенням підтримувальної дози і прийомом препарату після їди.  $\beta$ -Блокатори уповільнюють ЧСС і тому можуть маскувати гіпоглікемію у пацієнтів з цукровим діабетом і тиреотоксикоз у пацієнтів із захворюванням щитовидної залози. **Припинення лікування.** У разі різкого припинення лікування Коріолом (так само, як і іншими  $\beta$ -блокаторами) можуть виникати пітливість, тахікардія, задишка і посилення стенокардії. Дозу необхідно зменшувати поступово впродовж 1-2 тиж. Якщо лікування було тимчасово зупинене більш ніж на 2 тиж, то його відновлення слід проводити, починаючи з найменшої дози. **Лікарська взаємодія.** Деякі антиаритмічні, наркотичні, гіпотензивні засоби, препарати для лікування стенокардії, інші  $\beta$ -блокатори (наприклад, у вигляді очних крапель), препарати, які зменшують рівень катехоламінів (інгібітори MAO, резерпін) і сердечні глікозиди можуть підсилювати ефекти карведилола. Тому дозу цих препаратів і Коріола необхідно підбирати з обережністю. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстрація.** Р.С.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011; № UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012. Інформація для використання медичними та фармацевтичними працівниками в їх професійній діяльності. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. За детальною інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42; тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67; веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: ukraine@krka.biz.

Підготував **Владимир Савченко**






Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація кардіологів України  
Асоціація аритмологів України  
European Heart Rhythm Association  
ДУ «Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ»

III науково-практична конференція  
**ІНТЕРВЕНЦІЙНІ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІ  
ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ  
З ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ СЕРЦЯ**



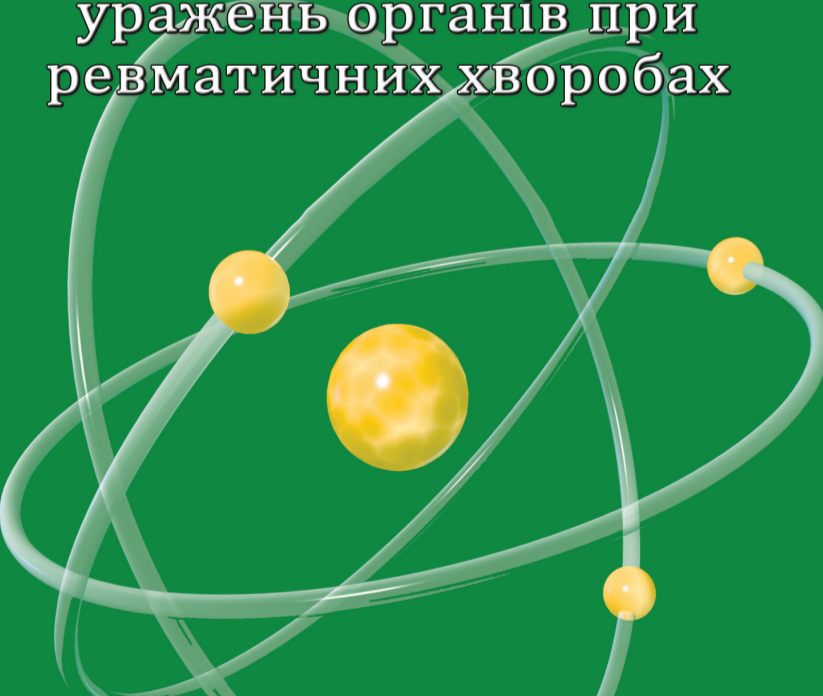
16–17 травня 2013 року  
м. Київ



Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація ревматологів України  
ДУ «Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика МОЗ України

Ревматологічна конференція  
Асоціації ревматологів України

**Коморбідність і системність  
уражень органів при  
ревматичних хворобах**



14–15 березня 2013 р., м. Київ