

Современные возможности применения β -адреноблокаторов в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В рамках IV Научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний миокарда ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Дмитрий Васильевич Рябенко осветил современные возможности фармакологической терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).



Д.В. Рябенко

— Для лечения пациентов с ХСН рекомендованы препараты, эффективность и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях. Основными среди них являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы (БАБ). Комбинированное применение этих групп препаратов считается наиболее оптимальным способом лечения больных с ХСН.

В соответствии с национальными руководствами и рекомендациями Европейского общества по лечению пациентов с сердечной недостаточностью, БАБ и ИАПФ рекомендуются всем пациентам с симптомной ХСН (II-IV функциональный класс (ФК) по NYHA) и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$ с целью снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и риска преждевременной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). Лечение БАБ должно начинаться с минимальных доз с последующим их увеличением каждые 2–4 нед до достижения максимальной клинически переносимой дозы.

У практических врачей при назначении данной группы препаратов нередко возникают затруднения, прежде всего при применении их у больных с впервые выявленной ХСН. Как свидетельствуют результаты исследования SOLVD, в котором было показано снижение смертности только на фоне комбинированной терапии БАБ и ИАПФ, лечение пациентов с ХСН должно начинаться как можно раньше. Пациентам с ХСН терапию БАБ рекомендуется инициировать после достижения эуволемии, однако это удается далеко не всегда. Поэтому у пациентов с тяжелой ХСН наличие небольшого количества жидкости в брюшной полости при условии исчезновения других проявлений гиперволемии не является препятствием для начала лечения БАБ.

Эффективность БАБ была подтверждена в ряде исследований. Так, в многоцентровом двойном открытом рандомизированном контролируемом исследовании CIBIS III с участием 1010 пациентов с ХСН легкой и средней степени тяжести, которые ранее не принимали ни БАБ, ни ИАПФ, показана равноценность (по эффективности и безопасности) использования в начале лечения как БАБ (биспролола), так и ИАПФ (эналаприла) и улучшение прогноза заболевания уже на ранних стадиях.

Известно, что перед назначением терапии с использованием БАБ при ХСН врач должен обязательно учитывать следующие факторы: уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), наличие нарушений сердечного ритма, сопутствующие заболевания, предшествующее лечение и этиологию ХСН. В то же время в большинстве клинических исследований по сравнению с рутинной клинической практикой имеются различия по целому ряду характеристик пациентов. К таковым можно отнести возраст, пол и коморбидность. Средний возраст пациентов в клинических исследованиях составляет 60–65 лет, тогда как средний возраст лиц с ХСН в реальной практике — 70–75 лет. В исследованиях среди пациентов преобладают мужчины (около 80%), тогда как на практике к врачу обращаются мужчины и женщины приблизительно в равном процентном соотношении. Коморбидность практически во всех исследованиях является фактором исключения из исследования, однако у большинства больных с ХСН отмечается несколько заболеваний, усугубляющих течение ХСН. В таких условиях в конкретной клинической ситуации врач оказывается перед дилеммой, применять ли БАБ.

В одном из метаанализов (F. Follath, 2006) было показано, что на фоне терапии БАБ статистически достоверные различия уровня смертности от всех причин, ассоциированные с возрастом и гендерной принадлежностью, отсутствуют. Основными противопоказаниями к назначению БАБ у больных с ХСН являются бронхиальная астма, клинически манифестировавшее хроническое обструктивное заболевание легких, ЧСС ≤ 55 –60 уд/мин, атриовентрикулярная блокада II–III степени (при отсутствии имплантированного электрокардиостимулятора), систолическое АД < 90 мм рт. ст.

Группа БАБ достаточно разнородна по своим фармакологическим свойствам, но эффективность и безопасность только 4 из них (биспролола, метопролола CR/XL, карведилола,

небиволола) имеют подтверждение в крупных многоцентровых исследованиях у пациентов с ХСН. В различных испытаниях было продемонстрировано снижение смертности у больных с ХСН приблизительно на 34%. В этом контексте из общего ряда выделяется карведилол, на фоне применения которого в исследовании US Carvedilol уровень смертности снизился на 65%.

Основной задачей врача в лечении пациента с ХСН является достижение целевой дозы БАБ, однако на пути к этому существует ряд препятствий. В клинических рекомендациях (2005) предлагалось начинать титрование БАБ с минимальных доз с постепенным увеличением (она могла быть удвоена через каждые 2 нед, если предшествующая доза хорошо переносилась). Возможность увеличения дозы препарата существенно ограничивалась неудовлетворительной переносимостью, что приводило к низкой приверженности пациентов к лечению и снижению эффективной дозы препарата.

В действующих национальных рекомендациях вопросы титрования лекарственных средств были пересмотрены с учетом имеющегося опыта. Лечение БАБ начинают с минимальных доз (у госпитализированных по поводу декомпенсации пациентов, как правило, перед выпиской) с последующим постепенным увеличением дозы на амбулаторном этапе при условии стабильного гемодинамического состояния пациента каждые 2–4 нед до целевых или максимально переносимых доз, которые следует считать оптимальными для пациента.

С приемом БАБ у некоторых больных может быть связано развитие таких состояний, как артериальная гипотензия, брадикардия и усугубления симптоматики сердечной недостаточности. При бессимптомной артериальной гипотензии нет необходимости в дополнительных вмешательствах со стороны врача; дозу препарата не увеличивают. Для уменьшения выраженности проявлений артериальной гипотензии прием ИАПФ и БАБ осуществляют в разное время суток с интервалом между приемами в 2 ч. Также можно уменьшить дозу принимаемых ИАПФ или нитропрепаратов, а в случае стабильного эуволемического состояния — снизить дозу диуретика. При брадикардии (< 50 уд/мин) в случае приема больным дигоксина или амиодарона необходимо рассмотреть вопрос о возможности их отмены. Также возможным является уменьшение дозы БАБ вдвое. Следует исключить атриовентрикулярную или синоатриальную блокаду. При усугублении симптомов сердечной недостаточности врач должен убедиться в отсутствии причин для возникновения этого состояния (аритмии, дестабилизации ишемической болезни сердца), исключить влияние других лекарственных средств, скорректировать режим употребления жидкости / поваренной соли, увеличить дозу диуретика; уменьшение дозы БАБ показано только в случае неэффективности перечисленных мер.

Среди представителей группы БАБ особо следует выделить карведилол. В исследовании US Carvedilol (2001) анализ эффективности препарата проводили исходя из предположения, что все больные получали назначенное лечение; использовался метод кривых выживаемости Каплана-Мейера. Исследование было прекращено досрочно по этическим соображениям: уровень смертности в группе карведилола составил 3,2%, тогда как в группе плацебо — 7,8% ($p < 0,001$). Кроме снижения частоты смертельных исходов и внезапной сердечной смерти отмечалось уменьшение частоты госпитализаций в группе карведилола по сравнению с группой плацебо (всех госпитализаций — на 29%, обусловленных кардиоваскулярной патологией — на 28%, в связи с ХСН — на 38%).

Доказано, что блокатор β - и α_1 -адренорецепторов карведилол обладает свойствами, которые позволяют улучшить эффективность лечения больных с ХСН. Спектр его действия охватывает вазодилатирующий, антиишемический, антиаритмический, противовоспалительный (снижение уровней фактора некроза опухоли, интерлейкинов 6 и 8, С-пептида), антипролиферативный, антиапоптотический эффекты, повышение чувствительности тканей к инсулину; кроме того, карведилол не оказывает негативного влияния на липидный профиль.

Эффекты различных доз карведилола оценивались в клиническом рандомизированном исследовании МОСНА. Пациентов распределили на группы, получавшие низкие, средние и высокие дозы препарата. Назначение карведилола 345 больным с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью снижало уровень общей смертности и частоту госпитализаций в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии в зависимости от дозы. Во всех случаях карведилол достоверно повышал ФВЛЖ у пациентов как с ишемической, так и с неишемической этиологией заболевания, при чем выраженность эффекта прямо пропорционально зависела от дозы препарата; для других БАБ такая зависимость не прослеживалась.

В сравнительном исследовании по оценке влияния различных БАБ на прогноз пациентов с ХСН было показано, что количество смертельных исходов, предотвращенных в результате лечения 1000 больных в течение 1 года, было самым высоким для карведилола ($n=78$) по сравнению с метопрололом и биспрололом ($n=38$ и $n=41$ соответственно).

Возможность достижения целевой дозы карведилола (Кориола) — 100 мг/сут — была изучена нами в исследовании с участием 146 пациентов с кардиомегалией и ХСН IIА–Б стадии II–III ФК по NYHA с ФВЛЖ не более 45%. Больных обследовали перед началом лечения, после достижения целевых суточных доз карведилола (50 и 100 мг) и затем через 5 мес. На всех этапах исследования оценивали клиническое состояние пациентов, определяли ФК согласно NYHA, уровень систолического и диастолического АД, ЧСС, рассчитывали недельную дозу диуретика, проводили 2D-эхоКГ. Выявлено, что в результате медленного (в течение 16 нед), индивидуально подобранного титрования целевых суточных доз карведилола (Кориола) (начальная доза 6,25 мг/сут с последующим ее повышением на 6,25 мг/сут еженедельно), рекомендованных для лечения больных с ХСН по данным многоцентровых плацебо контролируемых исследований, у 76,7% пациентов суточную дозу препарата удается повысить до 100 мг. Длительное (в среднем $9,2 \pm 1,1$ мес) лечение Кориолом в высоких суточных дозах (100 мг) хорошо переносится пациентами, не вызывает серьезных побочных реакций (артериальной гипотензии, брадикардии, нарушений сердечного ритма, бронхообструкции и т. п.). Анализ результатов выявил, что под влиянием терапии данным препаратом уровни систолического и диастолического АД не только не снижались, но и отмечалось достоверное повышение уровня систолического АД по сравнению с исходными значениями. Наряду с положительным влиянием на уровень АД повышение дозы Кориола обуславливало и достоверное снижение ЧСС на протяжении всего исследования до целевых уровней. Также было показано, что к основным причинам, которые приводят к снижению дозы карведилола, относятся: артериальная гипотензия, клинической ухудшение, брадикардия и невыполнение рекомендаций пациентом на амбулаторном этапе лечения. На фоне максимальных целевых доз препарата, согласно полученным результатам, отмечалось увеличение 5-летней выживаемости пациентов с ХСН до 88%; положительная динамика ФК с 2,6 до 1,2; 81% пациентов не нуждались в повторных госпитализациях. Согласно полученным данным, длительное титрование дозы необходимо больным с некоронарогенной сердечной недостаточностью. При хроническом миокардите, по данным отдельных клинических наблюдений, также удалось достичь нормализации ФВЛЖ в 52,4%, индекса конечнодиастолического объема в 30% случаев.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о необходимости применения препаратов группы БАБ в комплексной терапии пациентов с ХСН. Карведилол является единственным БАБ с доказанным редуцирующим влиянием на риск смерти у амбулаторных больных с ХСН IV ФК и ФВЛЖ $\leq 25\%$, снижением риска смерти у постинфарктных пациентов с ФВЛЖ $\leq 40\%$. В большей мере, чем другие БАБ, карведилол снижает абсолютный риск смерти при ХСН и может быть достаточно безопасно оттитрован до целевой дозы у пациентов с недавней декомпенсацией.

Подготовил Владимир Савченко

