

ЛЕКЦИИ

БЕТА —АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф.Владимирского, кафедра терапии ФУВ

Бета-адреноблокаторы постепенно увеличивают сократимость миокарда, достоверно снижают ЧСС (один из важнейших компонентов их действия), улучшают диастолическую функцию ЛЖ, снижают кальциевую перегрузку кардиомиоцитов (основная характеристика КМП как болезни «перегрузки» кардиомиоцитов принадлежит А.Katz, 1990). Нам представляется несколько преувеличенной опасность использования β-адреноблокаторов при СН.

Кроме миокардиальных аспектов, важнейшую роль в патогенезе СН, как известно, играют перегрузка и нарушение нейрогуморальной оси с активацией соответствующих систем уже на ранних стадиях ХСН. Этим объясняется широкое внедрение иАПФ и β-адреноблокаторов, активно влияющих на снижение нейрогуморальной активности при СН. Применение β-адреноблокаторов обусловлено нейрогуморальной разгрузкой у больных с ХСН.

Несмотря на длительное использование β-адреноблокаторов, многие врачи по-прежнему считают опасным применение этих препаратов при ХСН. Одна из первых успешных попыток применения β-адреноблокаторов при дилатационной КМП, осложненной тяжелой СН, была предпринята F. Waagstein и соавт. (1976). Они назначали метопролол при упорной синусовой тахикардии, что не без основания считали более важным, чем возможность снижения СВ.

Интерес к использованию β-адреноблокаторов заметно возрос в последние годы в связи с нейрогуморальной теорией патогенеза СН.

Еще относительно недавно использование β-адреноблокаторов при ХСН считалось невозможным из-за их отрицательного инотропного действия,

усиливающего СН. Между тем опыт многих врачей, в том числе и немалый собственный, убеждает, что при разумном использовании эти препараты практически никогда не вызывают ЗНС. Причем в настоящее время они широко используются при таких тяжелых заболеваниях, как инфаркт миокарда, дилатационная КМП и др. Некоторое ухудшение гемодинамики отмечается лишь в самом начале лечения β-адреноблокаторами. Эти препараты действуют в основном как антагонисты по отношению к β-адренорецепторам, однако некоторые из них оказывают слабый агонистический эффект на те же рецепторы (им свойственна «собственная симпатомиметическая активность» — ССА). От препаратов без ССА β-адреноблокаторы, имеющие ССА, отличаются некоторыми особенностями:

- в меньшей степени уменьшают ЧСС, СВ;
- в меньшей степени вызывают снижение насосной функции сердца (частичное положительное инотропное действие, меньшее повышение постнагрузки);
- препятствуют росту ОПСС вследствие частичной стимуляции β-адренорецепторов артериол;
- меньше оказывают атерогенное воздействие;
- при применении этих β-адреноблокаторов реже развивается синдром отмены.

Кардиоселективность к β₂-адренорецепторам позволяет избежать ряда серьезных побочных эффектов:

- уменьшается возможность периферической вазоконстрикции;
- сокращается тенденция к бронхоспазму;
- уменьшается склонность к гипогликемии у пациентов с сопутствующим инсулинзависимым диабетом.

Таблица 1

Классификация β-адреноблокаторов

Неселективные			Кардиоселективные		
Без ССА	С ССА	С ВДС	Без ССА	С ССА	С ВДС
Пропранолол		Пиндолол		Атенолол	Ацебутолол
Надолол	Оксипранолол			Метопролол	Целипролол
Соталол	Пенбутолол		Бетаксолол		Карведилол
Тимолол	Бопиндолол	Дипеволол	Бисопролол		Небиволол
Хлоранолол		Картеолол	Эсмолол		

Примечание: со свойствами β-адреноблокаторов: буциндолол, карведилол, лабетолол; ССА- собственная симпатомиметическая; ВДС- вазодилатирующие свойства.

Таблица 2

Дозы и кратность приема β -адреноблокаторов

Препарат	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема
Атенолол	25–100	1–2
Ацебутолол	200–800	1–2
Бетаксолол	10–20	1
Бисопролол	2,5–10	1
Карведилол	25–50	2
Метопролол	50–200	2
Надолол	40–160	1
Оксспренолол	60–200	2–3
Пиндолол	14–40	2–3
Пропранолол	40–240	2–3
Соталол	80–160	1–2
Целипролол	200–400	1–2
Небиволол	5–10	1

Существенными особенностями обладают β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (свойства α -адреноблокаторов). Как отмечает М. Rasker (1996), дополнительные вазодилатирующие свойства позволяют сократить первоначальное ухудшение показателей сократимости миокарда, которое наблюдается при назначении чистых β -адреноблокаторов. Карведилол как препарат этой группы β -адреноблокаторов, кроме того, обладает свойствами антиоксиданта и может тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Классификация β -адреноблокаторов приведена в табл.1

Суточные дозы и кратность приема наиболее используемых β -адреноблокаторов приведены в табл. 2.

Сердечная недостаточность сопровождается ранним прогрессирующим увеличением концентрации катехоламинов (норадреналина и др.) в крови, пропорционально тяжести заболевания. Схема каскада нейрогуморальных нарушений при СН следующая: гиперкатехоламинемия — некроз миокардиальных клеток (защитная роль β -адреноблокаторов) — β -адренорецепторы (преимущественно β_2) — стимуляция ренина — активация всей РААС — повышенный уровень АПВ — воздействие на пре- и постганглионарные рецепторы — вторичная выработка норадреналина — порочный нейрогуморальный круг. Разрыв его может осуществляться, по-видимому, с помощью иАПФ и/или β -адреноблокаторов.

Доказана прямая связь риска смерти больных с ХСН от концентрации норадреналина плазмы.

Механизмы негативного влияния повышенного содержания норадреналина:

- увеличение пейсмекерной активности клеток миокарда, что сопровождается неадекватным ростом ЧСС и возможностью проаритмического действия;
- перегрузка кардиомиоцитов кальцием, приводящая к их гибели;

- рост гипертрофии миокарда;
- провокация ишемии миокарда;
- увеличение оксидативного стресса, стимулирующего неадекватное усиление апоптоза;
- ухудшение гемодинамики при нарушении как систолической функции ЛЖ, так и его диастолического наполнения;
- снижение плотности и аффинности β -адренорецепторов и сдвиг соотношения β_1/β_2 в сторону последних;
- стимуляция вазоконстрикторных, антидиуретических и стимулирующих избыточную пролиферацию клеток нейрогуморальных систем (РААС, эндотелина, вазопрессина и др.).

Три исследования- CIBIS II, MERIT HF и BEST-окончательно подтвердили эффективность использования β -адреноблокаторов при ХСН.

Протокол CIBIS II проведен с одним из самых высококардиоселективных β -адреноблокаторов — бисопрололом (конкор).

Вторым было исследование MERIT HF с новой формой кардиоселективного β -адреноблокатора — метопролола — с замедленным высвобождением препарата. Особенностью бисопролола и метопролола является их липофильность, позволяющая проникать в ткани и оказывать выраженное действие по блокаде локальной выработки катехоламинов. Этими свойствами не обладает широко используемый в России атенолол, что, по-видимому, указывает на его малую эффективность при обострении ХСН.

Третьим был протокол BEST с неселективным β -адреноблокатором буциндололом, обладающим дополнительными вазодилатирующими свойствами и умеренной ССА.

Результаты двух исследований с кардиоселективными β -адреноблокаторами — бисопрололом и метопрололом — близки. Они снижают общую, сердечную-сосудистую, внезапную смертность и летальность

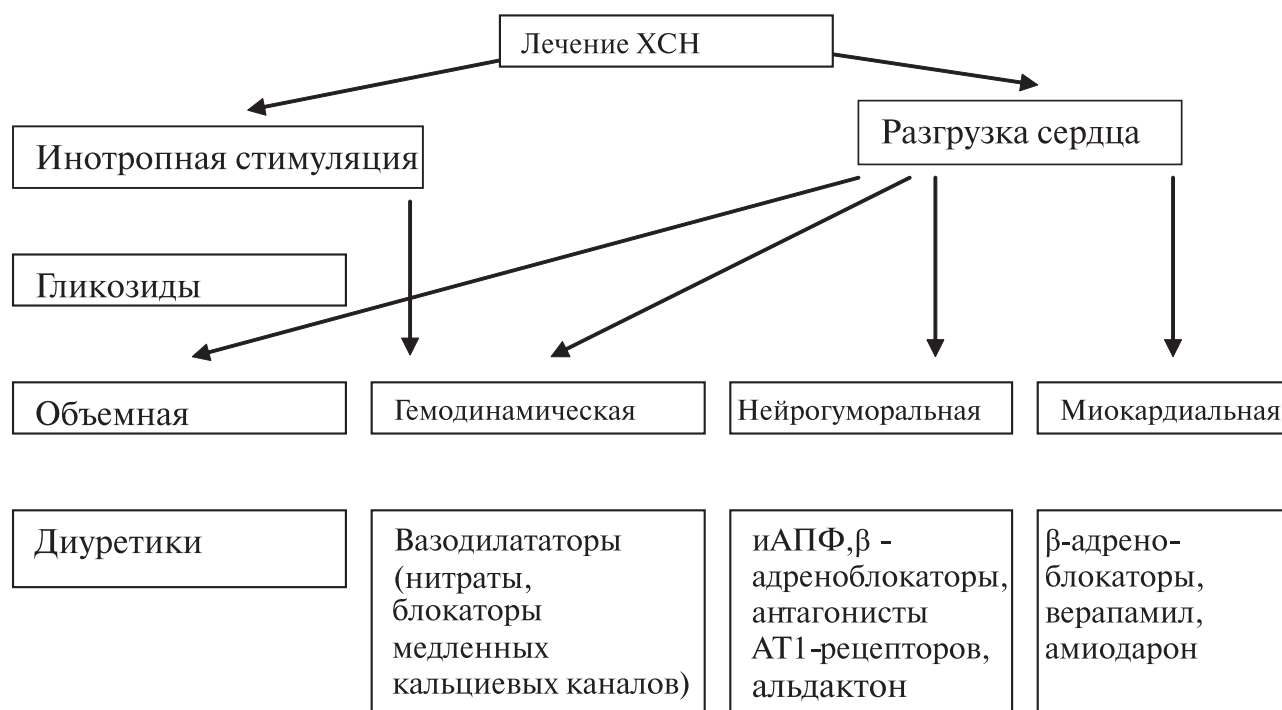


Рис. 1. Схема лечения ХСН:

из-за прогрессирования ХСН. Число побочных эффектов при медленном титровании препаратов не превышает 14–15 % и достоверно не отличается от плацебо.

Бисопролол в протоколе CIBIS II титровался с 1,25 до 10 мг в период до 6 мес., метопролол в исследовании MERIT HF — с 12,5 до 200 мг в период до 4 мес.

Полученные результаты позволили рекомендовать кардиоселективные β-адреноблокаторы — бисопролол и метопролол (форма с замедленным высвобождением препарата) — к применению в терапии больных с ХСН дополнительно к иАПФ.

Результаты применения буциндолола в исследовании BEST значительно уступали эффекту кардиоселективных препаратов.

Благоприятные эффекты β-адреноблокаторов:

- возможность восстановления регуляции рецепторов и соответствующей реакции сердца на стимуляцию β-(преимущественно β₁-) рецепторов;
- прямая защита миокарда от воздействия токсичных уровней катехоламинов;
- усиление синтеза норэпинефрина симпатическими нервами;
- снижение стимуляции других сосудосуживающих нейрогуморальных систем (ренин— ангиотензин— альдостерон, вазопрессин, эндотелин);
- усиление коронарного кровотока через коронарную вазодилатацию;
- отрицательный хронотропный эффект, способствующий увеличению диастолы и улучшению субэндокардиального кровотока;

— антиангинальный эффект предупреждения гипертрофии миоцитов и оказания антиоксидантного действия.

Анализ 17 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включающих более 900 пациентов, преимущественно с дилатационной КМП, показал, что улучшение ФВ и других гемодинамических параметров является универсальным свойством β-адреноблокаторов (метопролол, бисопролол, карведилол и др.).

При ХСН вначале происходит активация тканевых внутрисердечных нейрогормонов, что приводит к систолической и диастолической дисфункции сердца, снижению СВ. На рис. 1 приведена схема лечения ХСН.

Последствия гиперактивации СНС при ХСН:

- дисфункция и гибель кардиомиоцитов (некроз, апоптоз);
- ухудшение гемодинамики (снижение плотности и аффинности β-адренорецепторов);
- гипертрофия миокарда;
- увеличение ЧСС;
- провокация ишемии миокарда (тахикардия, гипертрофия, вазоконстрикция);
- провокация аритмий (ухудшение гемодинамики, гипертрофия, гипоксия).

Негативные реакции хронической гиперактивации СНС:

- тахикардия и аритмия из-за повышения пейсмекерной активности кардиомиоцитов;
- переполнение миокардиальных клеток кальцием, их контрактура, нарушение электрической ста-

бильности, целостности мембран, некроз кардиомиоцитов (токсическое влияние катехоламинов на миокард);

— увеличение гипоксического стресса, что сопровождается гибернацией («спячкой») участков работоспособного миокарда и приводит к усилению апоптоза (программируемой гибели кардиомиоцитов);

— усиление застойных явлений и прогрессирования ХСН за счет стимуляции РААС.

В итоге — ремоделирование сердца (гипертрофия миокарда, дилатация и изменение геометрии полостей), гибель сократительного миокарда, тахикардия, аритмии, гипоксия миокарда и увеличение застойных явлений.

Основные механизмы действия β -адреноблокаторов при ХСН:

- уменьшение ЧСС (тахикардия);
- антиаритмическое и антифибрилляторное действие, уменьшение электрической нестабильности миокарда;
- уменьшение гибели кардиомиоцитов (путем некроза и апоптоза);
- блокирование процессов ремоделирования сердца (уменьшение гипертрофии миокарда и сокращение полостей сердца);
- нормализация диастолической функции ЛЖ;
- восстановление жизнеспособности кардиомиоцитов и чувствительности β -адренорецепторов к внешним стимулам;
- уменьшение гипоксии миокарда;
- опосредованное уменьшение выраженности застойных явлений (через блокаду РААС);
- при длительной терапии — увеличение СВ.

При продолжительном лечении ХСН β -адреноблокаторы имеют уникальный профиль гемодинамического действия, напоминающий сердечные гликозиды по сочетанию роста насосной функции сердца при снижении ЧСС.

Терапия ХСН β -адреноблокаторами не является стандартной (как, в определенной мере, и терапия иАПФ), а представляет собой своеобразный, по высказыванию Б. Е. Вотчала, «обращенный» к сердечным гликозидам, клинический эксперимент.

Обоснование использования β -адреноблокаторов при ХСН

1. Подключение β -адреноблокаторов в качестве четвертого компонента (диуретики, сердечные гликозиды, иАПФ) лечения ХСН: положительное воздействие на нейрогуморальную регуляцию, отсутствие необходимости инотропной стимуляции сердца.

2. Активация нейрогуморальных систем.

3. Негативные свойства катехоламинов при ХСН: стимуляция активности РААС, пейсмекерной активности и др.

4. Положительные эффекты β -адреноблокаторов при ХСН:

- уменьшение ЧСС;
- уменьшение ишемии (гипоксии миокарда);
- уменьшение гипертрофии миокарда;
- уменьшение гибели кардиомиоцитов (путем апоптоза);
- сокращение размеров (дилатации) ЛЖ;
- улучшение диастолического расслабления;
- уменьшение электрической нестабильности кардиомиоцитов (аритмии);
- восстановление чувствительности β -адренорецепторов.

5. Увеличение ФВ в среднем на 6 % (как показало 21 плацебо-контролируемое исследование, включавшее более 1 900 больных).

6. Медленное титрование дозы β -адреноблокаторов с 1/8 средней терапевтической и удвоение доз до оптимальной каждые 2–3 недели позволяют избежать снижения ФВ.

7. Применение β -адреноблокаторов практически всегда дополнительно («сверху») к традиционной терапии иАПФ, диуретиками, сердечными гликозидами.

8. Положительное влияние карведилола, бисопролола, метопролола на прогноз ХСН независимо от характера заболевания, приведшего к декомпенсации.

Следует подчеркнуть позитивные свойства β -адреноблокаторов при ХСН:

- уменьшение дисфункции и смерти кардиомиоцитов путем некроза и апоптоза;
- уменьшение числа гибернирующих («спящих») кардиомиоцитов;
- при длительном использовании увеличивается зона сокращающегося миокарда с улучшением показателей гемодинамики;
- повышение плотности и аффинности β -адренорецепторов, которые снижены при ХСН;
- уменьшение гипертрофии миокарда;
- снижение ЧСС (на 15 % и более) отражает адекватность лечения ХСН;
- уменьшение ишемии миокарда в покое и при физической активности;
- уменьшение частоты желудочковых аритмий;
- оказывают антифибрилляторное действие, снижая риск внезапной смерти.

В настоящее время подтверждена определенная двухфазность влияния β -адреноблокаторов на центральную гемодинамику при ХСН:

— впервые две недели лечения β -адреноблокаторами СВ может снижаться за счет уменьшения сократимости и ЧСС, что иногда сопровождается некоторым нарастанием клинических проявлений ХСН;

— в последующем, благодаря уменьшению тахикардии и потребления миокардом кислорода, проис-

Таблица 3

Применение β -адреноблокаторов при ХСН

Схема дозирования	Метопролол (эгилок, корвитол)	Бисопролол (конкор)	Карведилол (дилатренд)
Первая доза, мг	5	1, 25	3, 125
1-я неделя	10	1,25	6,25
2-я неделя	15	2,5	6,25
3-я неделя	30	3,75	12,5
4-я неделя	50	5	12,5
5-я неделя	75	5	25
6-я неделя	100	5	25
7-я неделя	150	5	50
8–11-я неделя	150	7,5	50
12–15-я неделя	150	10	50
Желаемая доза, мг/сут	100–150	10	50

ходит восстановление гибернированных кардиомиоцитов с восстановлением сократимости миокарда и ростом СВ.

Принципы использования β -адреноблокаторов при ХСН

1. Лечение должно начинаться с малых доз (1/8–1/4 средней терапевтической) с медленным титрованием дозировок.

2. Наиболее вероятен положительный эффект у больных ХСН III–IV ФК, низкой ФВ (< 30 %) и тахикардией (> 80 уд/мин).

3. При сопутствующих желудочковых нарушениях сердечного ритма более эффективны некардиоселективные β -адреноблокаторы (особенно соталол).

4. У больных с умеренной ХСН предпочтительнее назначение карведилола, который, кроме блокады β_1 - и β_2 -адренорецепторов, приводит к вазодилатации, α -блокаде, антиоксидантному эффекту.

5. Использование β -адреноблокаторов должно проводиться дополнительно к лечению иАПФ, диуретиками, сердечными гликозидами.

При ХСН в случаях повышения ОПСС лучше использовать вазодилатирующие β -адреноблокаторы, а также β -адреноблокаторы, обладающие β_1 -селективностью.

Благоприятно влияние таких β -адреноблокаторов, как метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол. В исследовании МДС, посвященном изучению влияния метопролола на отдаленный прогноз у 383 больных с дилатационной КМП (F.Waagstein et al., 1993), больные получали метопролол в течение 1-й недели по 10 мг/сут, затем дозу постепенно увеличивали до 50 мг/сут к концу 4-й недели и до 150 мг/сут к концу 7-й недели. Общее число случаев смерти и трансплантации сердца в группе больных с дилатационной КМП, леченных метопрололом, было на 34 % меньше, чем в контрольной группе. Следовательно, длительная

терапия метопрололом замедляет прогрессирование ХСН при дилатационной КМП.

В исследовании CIBIS (1994) оценивалась способность бисопролола увеличивать продолжительность жизни больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК). Начальная доза бисопролола составляла 1,25 мг/сут, через 1 мес. — до 5 мг/сут. Применение бисопролола привело к уменьшению риска смерти больных с дилатационной КМП с ХСН III–IV ФК, в среднем, на 20 %, на один ФК уменьшилась СН.

Исследования МДС и CIBIS показали, что β_1 -селективные блокаторы метопролол и бисопролол замедляют прогрессирование ХСН у больных с дилатационной КМП.

В американском исследовании (M. Packer et al., 1996) карведилол изучался у больных с ХСН IV ФК. В течение 2-й недели больные получали 6,25 мг карведилола 2 раза в день, затем до 25–50 мг/сут. Общая смертность среди больных, леченных карведилолом, была на 65 % ниже, чем в контрольной группе; смертность от прогрессирующей СН уменьшилась в среднем на 79 %, число случаев внезапной смерти — на 55 %.

Таким образом, β -адреноблокаторы рекомендованы к использованию в качестве основных средств лечения ХСН, дополнительно к иАПФ, при необходимости — к сердечным гликозидам.

Используя β -адреноблокаторы при лечении ХСН, необходимо принимать во внимание, что даже при отсутствии клинического улучшения длительное лечение ими уменьшает риск обострения заболевания и продлевает жизнь пациентов.

Тактика лечения β -адреноблокаторами в общем виде может быть сформулирована следующим образом:

— пациент должен находиться на стабильной дозе иАПФ, не вызывающей снижения АД систолического ниже 85 мм рт.ст.;

— до назначения β -адреноблокаторов необходимо

Таблица 4

Начальные и конечные дозы некоторых β -адреноблокаторов при ХСН

Препарат	Начальная доза, мг	Конечная доза, мг
Метопролол	6,25 x 2 раза/сут	50 x 2 раза/сут
Карведилол	3 x 2 раза/сут	25 x 2 раза / сут
Бисопролол	1,25 x 1 раз/сут	5 x 1 раз/сут
Небиволол	1,25 x 1 раз /сут	5 x 2 раза/сут

провести активную диуретическую терапию и достичь относительной стабильности состояния больного;

— необходимо по возможности отменить все дополнительные препараты, снижающие АД, прежде всего вазодилаторы (нитраты);

— при гипотонии возможно включение кортикостероидных гормонов;

— стартовая доза препаратов должна быть очень низкой — 1/8 средней терапевтической — 3,125 мг для карведилола; 1,25 мг для бисопролола; 1,25 мг для метопролола; 20 мг для соталола;

— в первые дни лечения целесообразно назначать β -адреноблокаторы не в одно и то же время с иАПФ и мочегонными (с перерывом 2–3 ч);

— в первые дни лечения требуется контроль величины диуреза и массы тела;

— увеличение дозы β -адреноблокаторов должно производиться медленно — удвоение дозировки не ранее чем 1 раз в 2 недели. Период титрования в исследовании CIBIS II составлял 6 мес., что позволило увеличить дозу препарата с 1,25 до 10 мг/сут;

— «целевые» дозы для карведилола — 25 мг 2 раза в сутки, бисопролола — 10 мг/сут., метопролола — до 200 мг/сут., соталола — до 160 мг 2 раза в сутки.

В отличие от метопролола и бисопролола, эффект карведилола не зависел от этиологии ХСН.

Исследование, посвященное изучению эффективности карведилола у больных с ХСН I–III Ф.К, проводилось в Австралии и Новой Зеландии (1997). В течение 1–2 недель больные получали 3,125 мг карведилола 2 раза в день, затем — до 50 мг/сут. Снижение риска смерти при лечении карведилолом составило, в среднем, 24 %, смертность от прогрессирующей СН уменьшилась, в среднем, на 9 %, общее число госпитализаций снизилось на 23 %.

Эффективным среди β -адреноблокаторов является карведилол, снижающий смертность на 25 %. Применение β -адреноблокаторов у больных с выраженной систолической дисфункцией усиливает кардиопротективное действие иАПФ.

Схемы назначения β -адреноблокаторов при ХСН приведены в табл. 3.

Одним из самых перспективных препаратов лечения ХСН различной этиологии является неселективный β -адреноблокатор без ССА-карведилол.

Уточнение факта, что периферическая вазоконстрикция приводит к прогрессированию левожелудоч-

ковой дисфункции у больных с ХСН, способствовало созданию β -адреноблокаторов с α 1-адреноблокирующим действием, исключающих участие СНС в процессе вазоконстрикции.

Одним из таких препаратов, сочетающих свойства неселективного β -адреноблокатора без собственной симпатомиметической активности и свойства α 1-адреноблокатора, является карведилол (дилатренд, фирма «Ф. Хоффман-ЛяРош», Швейцария) в таблетках по 6,25, 12,5 и 25 мг.

Улучшение показателей сократимости на фоне терапии карведилолом объясняется: снижением активности нейрогуморальной системы, улучшением контрактильного синхронизма, блокадой норэпинефрин-опосредованного роста миоцитов, предупреждением токсического действия катехоламинов на миоциты, увеличением миокардиального пула катехоламинов, регуляцией функции β -адренорецепторов, улучшением миокардиальной биоэнергетики.

Добавление карведилола к традиционной терапии ХСН позволяет добиться значительного клинического и гемодинамического улучшения с наименьшими затратами. Лучшего эффекта удастся достигнуть у пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК). В начале лечения карведилолом возможно кратковременное ухудшение (M. Packer et al., 1996), которое затем сменяется заметным улучшением.

Проведено исследование с применением карведилола (M. Packer et al., 1996) с участием 1 094 больных с легкой, умеренной и тяжелой СН. Продолжительность терапии составляла 6–12 мес. Подтверждено высокодостоверное влияние карведилола на выживаемость больных с ХСН; влияние препарата на смертность было дозозависимым, наблюдалось также уменьшение числа госпитализаций.

Карведилол блокирует α 1- и β 2-адренорецепторы, уменьшает концентрацию норадреналина в сердце и не стимулирует регуляцию, направленную на увеличение числа β -адренорецепторов в сердце (в отличие от других β -адреноблокаторов — метопролола и бисопролола).

Карведилол обладает антипролиферативными свойствами, предотвращающими прогрессирующую перестройку сосудов, которая усиливает гемодинамические нарушения при СН.

Необходимо тщательно титровать дозу β -адреноблокаторов, подбирая оптимальную минимальную

Таблица 6

Перевод больных с ХСН с атенолола и метопролола тартрата на рекомендованные β-адреноблокаторы

Уже назначенные β-адреноблокаторы	Рекомендуемые (стартовая доза)	β-адреноблокаторы, мг	
	Бисопролол	Метопролола сукцинат	Карведилол
Атенолол < 25 мг/сут	1,25	12,5	3,125 x 2 раза/сут
Атенолол 25–75 мг/сут	2,5	25	6,25 x 2 раза/сут
Атенолол ≥ 75 мг/сут	5	50	12,5 x 2 раза/сут
Метопролола тартрат < 25 мг/сут	1,25	12,5	3,125 x 2 раза /сут
Метопролола тартрат 25–75 мг/сут	2,5	25	6,25 x 2 раза /сут
Метопролола тартрат ≥ 75 мг/сут	5	50	12,5 x 2 раза/сут

дозу. К препаратам выбора относятся: карведилол (12,5–25 мг/сут), бисопролол (2,5–10 мг/сут), метопролол (25–150 мг/сут), небиволол (10 мг/сут).

Неселективные β-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (карведилол, буциндолол и др.) имеют следующие несомненные преимущества при лечении ХСН:

- не происходит увеличения плотности β-адренорецепторов;
- уменьшается синтез норадреналина в миокарде;
- при длительном лечении достоверно снижается уровень норадреналина в плазме крови;
- более существенно возрастает толерантность к физическим нагрузкам, выполнение работы требует меньших затрат энергии;
- более выражен антиаритмический эффект.

В 8 исследованиях по карведилолу (1 658 больных) показано достоверное снижение риска смерти на 49 %. Лечение следует начинать с малых доз препарата (1/8 часть). Наибольший эффект отмечен у больных с выраженной СН, ФВ < 30 % и тахикардией > 80 уд/мин. Уникальный фармакологический профиль карведилола препятствует повышению симпатического тонуса, способствует подавлению РААС через β-блокирование и ингибированию эндотелина и эндотелин — обусловленных эффектов.

Карведилол представляет собой особый тип препарата, обладающий β-адреноблокирующим, α-адреноблокирующим, вазодилатирующим эффектами, а также антиоксидантным действием.

В табл. 4 приводятся начальные и конечные дозы некоторых β-адреноблокаторов при лечении ХСН.

У нас имеется весьма положительный эффект применения формы карведилола — Таллитона («Эгис», Венгрия). Препарат относится к α1-, β1-, β2-адреноблокаторам, выпускается в таблетках по 6,25; 12,5; 25 мг.

Таллитон является неизбирательным β-адреноблокатором с сосудорасширяющим действием и антиоксидантной активностью.

Назначение препарата не сопровождается повышением ОПСС (как при использовании других β-адреноблокаторов), незначительно снижает ЧСС. Таллитон оказывает антигипертензивное и антиангинальное действие.

Благоприятно влияет на гемодинамику, ФВ ЛЖ. Использовался в клинике при СН II–IV ФК, обусловленной ишемическими и неишемическими (дилатационная КМП) заболеваниями.

Препаратом карведилола является также Карветренд (PLIVA, Хорватия).

Он эффективен при лечении ХСН — уменьшает нагрузку на сердце, урежает ЧСС, увеличивает сократимость миокарда, положительно влияет на уровни нейrogормонов, липидов, углеводов. Препарат улучшает прогноз у пациентов с легкой и тяжелой ХСН.

Карведилол (карветренд) входит в число четырех β-адреноблокаторов, рекомендуемых для лечения ХСН.

Дозы карветренда для лечения ХСН — 3,125 мг 2 раза в день (стартовая доза, первые две недели) — 6,25 мг 2 раза в день — 12,5 мг 2 раза в день — 25 мг 2 раза в день (максимальная доза).

По наблюдениям М. Packer (1997), декомпенсация встречается в первые дни и недели после начала терапии β-адреноблокаторами у 10–20 % больных с ХСН. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании МДС (1993) изучалось влияние метопролола (до 150 мг/сут) на отдаленный прогноз у 383 больных с дилатационной КМП и ФВ ЛЖ менее 40 %. Длительность наблюдения составляла от 12 до 18 мес. Было установлено, что длительная терапия метопрололом замедляет прогрессирование ХСН у больных с дилатационной КМП, однако не оказывает существенного влияния на смертность.

Такой, казалось бы, «рутинный» симптом, как уменьшение ЧСС, является важным критерием в оценке действия β-адреноблокаторов, но нередко излишне опасаются урежения пульса. Средняя ЧСС, к которой стремятся, нередко оказывается равной

70 в 1 минуту. Это заметно снижает эффективность терапии β -адреноблокаторами и не позволяет получить оптимальный эффект. Целесообразно снижение ЧСС до 55 и менее в 1 минуту, если это клинически коррелирует с улучшением симптоматики ХСН.

Следует отметить, что до настоящего времени явно недостаточно назначают β -адреноблокаторы, причем базисным препаратом этой группы остается атенолол (а не метопролол!). Так, среди пациентов с СН в Нижегородской области β -адреноблокаторы принимали в 1998г. 8,7 % больных, в 2000г. — 12,3 %.

В структуре назначаемых β -адреноблокаторов основную долю составляет атенолол (в 1998 г. — 75,6 %, в 2000 г. — 78,1 %). Используемые на практике дозы β -адреноблокаторов или их комбинации в 94 % случаев не позволяют добиться необходимого эффекта (Е. В. Щербина и др., 2001).

Дозы β -адреноблокаторов, рекомендованные для лечения больных с ХСН приведены в табл. 5.

В настоящее время показан перевод больных ХСН с препаратов атенолол и метопролола тартрат, используемых в России, на рекомендуемые β -адреноблокаторы — бисопролол, метопролола сукцинат и карведилол (табл. 6).

Метопролола сукцинат (Беталок ЗОК, «АстраЗенека» Англия). Таблетки по 25, 50, 100 мг. Современный селективный β -адреноблокатор — один из четырех β -адреноблокаторов, рекомендуемых для лечения ХСН. Отличается высокой безопасностью и благоприятным профилем переносимости. Стартовая доза — 25 мг/сут, «целевая» доза — 100 мг 1 раз в сутки.

Лекарственная форма с контролируемым и замедленным высвобождением препарата метопролола сукцината СР позволяет эффективно влиять на концентрацию норадреналина в сыворотке крови, что позитивно отражается на течении ХСН, ремоделировании ЛЖ, улучшении прогноза у пациентов с СН.

Остановимся на некоторых β -адреноблокаторах: бисопролол (Конкор), карведилол (Дилатренд), бетаксолол (Локрен), эгилок, корвитол, небиволол, по которым имеется немалый собственный опыт. Бисопролол (Конкор, фирма Nyscomed, Норвегия). Доза — 5 или 10 мг. Селективно блокирует β -адренорецепторы, преимущественно сердца.

Практически не влияет на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, метаболизм глюкозы. Не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Биодоступность составляет 90 %. После однократного приема эффект сохраняется в течение 1 суток. Повышает толерантность к физической нагрузке, снижает общую смертность больных с ХСН.

При ХСН прием конкора (бисопролола) начинают с дозы 1,25 мг/сут (1 неделя), затем ее увеличива-

ют до 2,5 мг/сут (1 неделя), 3,75 мг/сут (1 неделя), 5 мг/сут (4 недели). «Целевая» доза — 10 мг/сут.

Бетаксолол (локрен) — длительно действующий блокатор β -адренергических рецепторов. Как кардиоселективный препарат, он не обладает симпатомиметическими свойствами, ему присуща слабая мембраностабилизирующая активность в высоких дозах. Суточная доза — 20–40 мг на один прием. В обычных дозах не угнетает сердечную деятельность, препятствует внезапному повышению АД, вызванному физическими усилиями или стрессом. Препарат полностью и быстро всасывается при приеме внутрь (биодоступность — около 85 %). Для прекращения лечения отменять препарат рекомендуется, постепенно уменьшая дозу. Не следует сочетать бетаксолол с кордароном. Необходима осторожность при комбинации препарата с антагонистами кальция, хинидином, инсулином.

Карведилол (Дилатренд, «Хоффман-ля Рош») — блокирует α_1 - и β_2 -адренорецепторы, уменьшает концентрацию норадреналина, обладает антипролиферативными свойствами. Первая доза — 3,125 мг х 2 р — 6,25 мг х 2 р — 12,5 мг х 2 р — 25 мг х 2 р. Эффект карведилола не зависит от этиологии ХСН.

Кроме того, обладает вазодилатирующим и антиоксидантным действием; представляет собой один из наиболее эффективных β -блокаторов при лечении ХСН, обусловленной НЗМ.

Метопролол (Эгилок, «EGIS», Венгрия) — высоколипофильный, кардиоселективный β -адреноблокатор, без ССА; урежает ЧСС, уменьшая автоматизм синусового узла; замедляет АВ-проводимость, снижает возбудимость, потребность миокарда в кислороде, при длительном использовании увеличивает сократимость миокарда и СВ, не влияет негативно на липидный обмен. Начальная суточная доза — 25–50–100 мг в 1–2 приема.

Корвитол (метопролол, «Берлин-Хеми», Германия). Таблетки 50 и 100 мг — однократно или в 2 приема. Обладает антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим действием, селективно блокирует β -адренорецепторы, уменьшает частоту приступов стенокардии, урежает ЧСС, в начале лечения снижает СВ.

Небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми», Германия) — высокоселективный β -адреноблокатор III поколения, модулирующий синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов и вызывающий эндотелийзависимую вазодилатацию.

Повышение синтеза NO приводит к антиагрегантному, антипролиферативному и антиоксидантному эффектам, торможению прогрессирования атеросклероза. При СН препарат улучшает системную и внутрисердечную гемодинамику, повышает ФВ, снижает пост- и преднагрузку. Средняя суточная доза — ½–1 табл. (2,5–5 мг).

Фармакодинамические свойства небиволола обусловлены его высокой β -блокирующей активностью и модуляцией высвобождения NO. При назначении препарата отмечено снижение сосудистой резистентности, положительное влияние на функцию ЛЖ по сравнению с рядом других β -адреноблокаторов. Так, сравнивают действие небиволола и атенолола на функцию ЛЖ у больных с ИБС. Небилет, в противоположность атенололу, увеличивал ударный и минутный выброс, фракцию изгнания, улучшал диастолическую функцию (L.Stoleru et al., 1993).

При инвазивном исследовании гемодинамики у больных с дилатационной КМП (T.Wisenbaugh et al., 1993), имевших низкую ФВ (в среднем 24 %) со II-IV ФК по NYHA и получавших в течение 12 недель небиволола (в сравнении с плацебо), отмечено значительное снижение ЧСС и увеличение СВ; вследствие значительного повышения ударного выброса конечно-диастолическое давление в ЛЖ заметно снижалось, увеличивалась ФВ (в среднем, с 23 до 33 %).

Небиволол, в отличие от многих β -адреноблокаторов, улучшал функцию ЛЖ.

Сочетание β 1-блокирующего и вазодилатирующих эффектов посредством высвобождения NO делает препарат весьма перспективным при лечении ХСН. При назначении небиволола в дозе 5 мг/сут отмечалось глобальное улучшение гемодинамических параметров (увеличение ударного выброса, несмотря на снижение ЧСС; СВ не изменился). Это связывают с двойным механизмом действия небиволола.

Данные собственного клинического наблюдения за применением кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола у пациентов с АГ и/или ИБС в сочетании с бронхообструктивным синдромом как при ХОБЛ, так и, что особенно важно, при бронхиальной астме (БА) свидетельствуют о возможности использования данного препарата у этой категории пациентов при условии наличия показаний для его назначения со стороны сердечно-сосудистой системы, а также динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями ФВД, контролем адекватного лечения ХОБЛ и БА, профилактикой и своевременным лечением обострений данных заболеваний. Кроме того, следует обратить внимание на высокую эффективность небиволола при лечении АГ и ИБС у данных пациентов.

Побочные эффекты препарата редки и сравнимы с плацебо.

Специальные собственные исследования по небивололу (небилету) подтвердили весьма значительные позитивные действия этого препарата при ХСН, что, в соответствии с материалами многопланового исследования SENJORS, делает этот препарат четвертым β -адреноблокатором, который может использоваться при декомпенсации СН, особенно в популяции пожилых пациентов.

Два типа β -адреноблокаторов— β 1-селективные (кардиоселективные): бисопролол (конкор) и метопролола сукцинат с замедленным высвобождением (Беталок ЗОК) и некардиоселективный β 1 — и β 2-адреноблокатор к дополнительным свойствам α 1-адреноблокатора (антиоксидант и антипролиферативный препарат)— карведилол (дилатренд) доказали свою эффективность, безопасность и способность улучшать прогноз у больных ХСН, уменьшать число госпитализаций. Четвертым препаратом, кроме трех рекомендованных β -адреноблокаторов, является небиволол (небилет).

Исследование SENIORS (2004) — первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, ориентированное на основную популяцию больных с ХСН I–IV ФК по NYHA в возрасте 70–95 лет, которое продемонстрировало достоверное снижение суммарного числа госпитализаций и смертей на 14 % у лиц данного контингента.

- Небиволол (небилет) обладает двойным механизмом действия в форме периферической вазодилатации за счет образования оксида азота в эндотелии и суперселективностью β 1-адреноблокатора.

- Препарат значительно снижал общую смертность и частоту госпитализаций у пожилых пациентов с ХСН. По результатам исследования SENJORS небиволол (небилет) включен в Европейские рекомендации по лечению ХСН.

- Принципы безопасного лечения β -адреноблокаторами больных с ХСН можно сформулировать следующим образом:

- пациенты должны находиться на терапии иАПФ или антагонистами рецепторов к АП;

- пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без выраженных застойных явлений;

- лечение следует начинать с небольших доз с последующим их медленным титрованием до терапевтических доз; дозу препарата удваивают не чаще, чем один раз в две недели;

- в начале лечения и в процессе титрования могут развиваться преходящие нарушения: гипотония, брадикардия и/или усиление СН, что требует своевременного выявления и возможного устранения (увеличение доз β -адреноблокаторов, уменьшение дозы вазодилататоров и др.).

При использовании β -адреноблокаторов особого наблюдения требуют следующие категории пациентов:

- с тяжелой ХСН (III–IV ФК);
- с СН неизвестной этиологии;
- с наличием относительных противопоказаний:

- брадикардия, низкое АД, плохая переносимость низких доз β -адреноблокаторов, сопутствующий обструктивный бронхит;

- анамнестические сведения об отмене β -адреноблокаторов из-за побочных реакций или обострения симптомов ХСН.

Принципы использования β -адреноблокаторов при лечении ХСН (мнение экспертов США с некоторыми коррективами) могут быть, по-видимому, сформулированы следующим образом:

- все больные со стабильной ХСН II–IV ФК, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, должны получать β -адреноблокаторы (за исключением случаев, когда имеются противопоказания и непереносимость этих препаратов); β -адреноблокаторы обычно применяются с диуретиками и иАПФ.

- побочные эффекты могут возникать в начале лечения, они обычно исчезают при длительном применении β -адреноблокаторов; улучшение может не отмечаться в первые 2–3 месяца тера-

пии; замедление прогрессирования ХСН может наблюдаться даже при отсутствии симптомного улучшения.

- отсутствуют достаточные основания для назначения β -адреноблокаторов с целью лечения больных с нестабильной ХСН; препараты предназначены для длительной терапии ХСН; их, по-видимому, не следует использовать для лечения острых ситуаций, возникающих при рефрактерной СН.

В заключение приведем пророческие слова крупного российского кардиолога В.А. Алмазова, относящиеся к β -адреноблокаторам: «... это препараты, применение которых, так же, как и гликозидов, при сердечной недостаточности требует большого врачебного опыта. Хотя мы и живем теперь с Вами в эпоху доказательной медицины, лечение больного требует и врачебного мастерства».

Поступила 09/11-2008

© Гуревич, М.А., 2009

129110, г.Москва, Проспект Мира, 51–8

[Гуревич М.А. — профессор кафедры терапии ФУВ].

ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU — ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!

Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

- по электронной почте — 1@medi.ru
- по почте — 117279, Москва, а/я 170
- по факсу / телефону — (495) 721-80-66

Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать: ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.