

Дифференцированное применение β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности

С.Н. Терещенко, А.В. Акинина, И.В. Жиров, Е.А. Котаева

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Differential beta-adrenoblocker therapy in chronic heart failure

S.N. Tereshchenko, A.V. Anikina, I.V. Zhirov, E.A. Kotaeva

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Оптимальная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) необходима для улучшения клинических исходов болезни. β -адреноблокаторы (β -АБ) в настоящее время рассматриваются при лечении ХСН в качестве средств первой линии. Однако выраженная неоднородность препаратов этой группы диктует необходимость их дифференцированного назначения в зависимости от клинических особенностей конкретного пациента. Показана целесообразность назначения β -АБ с вазодилатирующими свойствами небиволола у большинства пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, небиволол.

Optimal pharmacotherapy of chronic heart failure (CHF) is essential for clinical outcome improvement. Recently, beta-adrenoblockers (BAB) have been regarded as first-line medications in CHD management. At the same time, their significant heterogeneity points to the need of differential administration, taking into account individual clinical features. The benefits of therapy with nebivolol, a BAB with vasodilator activity, in most CHF patients are demonstrated.

Key words: Chronic heart failure, beta-adrenoblockers, nebivolol.

Современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает в себя хорошо изученные и рекомендованные группы лекарственных средств: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), диуретики (Д), сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов к альдостерону.

Самую неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу представляют β -АБ. Несмотря на полученные во многих крупных исследованиях очевидные доказательства того, что β -АБ увеличивают продолжительность жизни у больных с систолической ХСН, эти препараты по-прежнему недостаточно широко назначаются больным. Виной тому является распространенное мнение о многочисленных противопоказаниях к назначению β -АБ, о трудностях назначения препаратов на начальных этапах и в процессе титрования дозы. Многие практикующие врачи считают, что β -АБ можно использовать небольшому проценту пациентов, и только некоторые из них будут хорошо переносить лечение, получая пользу.

Улучшение течения ХСН при применении β -АБ (пропранолола и алпренолола) впервые было отмечено в 1975г [1]. В настоящее время при ХСН рекомендованы β -АБ: карведилол, бисопролол, небиволол и метопролола сукцинат [2].

В литературе не удалось найти данных по сравнительной эффективности β -АБ, рекомендованных в настоящее время больным с ХСН; остается проблемой дифференцированное назначение β -АБ в зависимости от возраста, пола, наличия нарушений сердечного ритма и сопутствующих заболеваний.

Наиболее широко используемым методом оценки переносимости лекарства в клинических исследованиях является частота прекращения приема препарата. Имеются данные по четырем β -АБ с доказанной эффективностью при ХСН – метопрололу, бисопрололу, небивололу и карведилолу. В Программе по карведилолу в США частота прекращения приема исследуемого препарата оказалась ниже, чем частота прекращения приема метопролола в исследовании MERIT-HF (Metoprolol

CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) и бисопролола в исследовании CIBIS II (Cardiac Insufficiency BIsoprolol Study II). Популяции пациентов, вошедших в эти исследования, были сопоставимыми и представлены, главным образом, больными с легкой и умеренно выраженной ХСН. Основной причиной прекращения приема метопролола в исследовании MERIT-HF было нарастание СН в период титрации дозы, и в меньшей степени развитие брадикардии. В Программе по карведилолу в США частота нарастания СН в группе карведилола была ниже (1,6%), чем в группе плацебо (2,3%) [4-6], и как в исследовании MERIT-HF брадикардия развивалась в небольшом количестве случаев (1%) [8].

В ретроспективном исследовании COLA (Carvedilol Open-Label Assessment) изучали исходные предикторы переносимости у 808 пациентов с ХСН, получающих карведилол (средняя доза 19 мг 2 раза в сутки) [9]. Удовлетворительная переносимость наблюдалась у 88% пациентов. Одиночный регрессионный анализ показал, что предикторами непереносимости являлись пожилой возраст — относительный риск (ОР) 1,01, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0-1,3; низкое диастолическое артериальное давление (ДАД) — ОР 1,04, 95% ДИ 1,02-1,08; высокая концентрация мочевины в плазме — ОР 1,04, 95% ДИ 1,02-1,05. При множественном регрессионном анализе не выявлено никаких факторов, предрасполагающих к непереносимости карведилола.

Вследствие того, что значительная часть больных с сердечно-сосудистой патологией, являются пожилыми пациентами, для определения переносимости карведилола в данной подгруппе больных было инициировано исследование COLA II [10] с участием 1030 больных с ХСН > 70 лет, разделенных на 3 группы в зависимости от возраста. Общая переносимость составила 80%; в группе 70-75 лет — 84,3%; 76-80 лет — 76,8%; > 80 лет — 76,8%. Средняя достигнутая доза карведилола — 31,2 мг/сут. При множественном анализе показано, что на переносимость влияют возраст, низкое ДАД, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наличие сахарного диабета (СД) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Авторы делают вывод о том, что возраст не является критерием отмены карведилола у пациентов с ХСН [10].

В последнее время появились работы, сообщающие о возможности применения β -АБ до назначения ИАПФ. В двойном слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах SAFE (Carvedilol in Atrial Fibrillation Evaluation) сравнивали между собой монотерапию дигоксинном или карведилолом и комбинированную терапию этими средствами у 47 больных с ХСН (средняя ФВЛЖ — 24%) и фибрилляцией предсердий

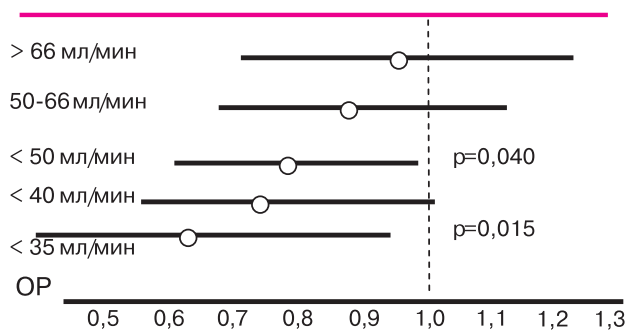
(ФП) в течение не более чем 1 месяца [11]. При комбинированной терапии дигоксинном + карведилолом по сравнению с монотерапией дигоксинном достигнуто достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) — 65 уд/мин vs 75 уд/мин, соответственно ($p < 0,0001$), а также увеличение ФВЛЖ — 31% vs 26% ($p < 0,05$). Исследователи пришли к заключению, что комбинация дигоксин + карведилол является более эффективной для лечения пациентов с ФП и ХСН по сравнению с монотерапией дигоксинном [11].

В двойном слепом, клиническом исследовании сравнивали карведилол и бисопролол в отношении их способности поддерживать синусовый ритм после успешной кардиоверсии у пациентов с ФП. 90 пациентов с ФВЛЖ < 35% после кардиоверсии по поводу ФП (>7 суток) рандомизировали в группу ($n=43$) карведилола (12,5-25 мг 2 раза в сутки) и группу ($n=47$) бисопролола (5-10 мг 1 раз в сутки). Пациентов обследовали на 1, 3, 6 и 12 месяце исследования. Рецидив ФП возник у 17 (32%) больных в группе карведилола и 23 (46%) в группе бисопролола. Хотя различия статистически недостоверны, авторы заявили о необходимости проведения расширенного исследования по этому вопросу [12].

Исследование ЭКСТАЗ (Эналаприл против Карведилола; Сравнительное рандомизированное исследование) убедительно продемонстрировало, что карведилол по своей эффективности не уступал эналаприлу. В последующем это было подтверждено в исследовании CARMEN (Carvedilol and ACE inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation) [7].

Применение препаратов из группы β -АБ имеет целый ряд противопоказаний. Одним из них, относительных, но очень часто встречающихся, является ХОБЛ. Выраженность бронхообструкции при этом непредсказуема, а механизм ухудшения бронхиальной проходимости до сих пор неясны. Некоторые авторы полагают, что бронхосуживающее действие этих препаратов не связано с β -адренорецепторной блокадой гладкомышечных клеток дыхательных путей. Показано, что β -АБ ингибируют действие катехоламинов на некоторые клетки-мишени, например, тучные клетки дыхательных путей, увеличивая выход медиатора гистамина, способствующего развитию бронхоспазма.

В связи с тем, что большинство неблагоприятных эффектов, вызванных β -АБ у больных ХОБЛ или бронхиальной астмой (БА), связаны с β_2 -опосредованной бронхоконстрикцией, использование селективных β_1 -АБ предпочтительно. В нескольких работах показано, что применение даже у больных БА селективных β_1 -АБ в высоких дозах даже по сравнению со средними дозами неселективного β -АБ уменьшает снижение форсированного объема выдоха в 1-ю секунду.



Примечание: Пациенты со случаями первичных исходов (все случаи смерти или госпитализации). Анализ скорректирован по возрасту, полу и ФВ ЛЖ.

Рис. 1 Влияние небиволола на первичную конечную точку в зависимости от клиренса креатинина.

В случаях повышения концентрации препарата в крови все селективные β_1 -АБ антагонистически блокируют наряду с β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Известно, что β_1 -АБ не полностью β_1 -селективны из-за некоторого их сродства к β_2 -адренорецепторам гладких мышц бронхов. Более того, дыхательные пути могут содержать и функционирующие β_2 -рецепторы. Все это позволяет объяснить потерю «селективности» при увеличении дозировки β -АБ с преимущественным ингибированием β_1 -адренорецепторов.

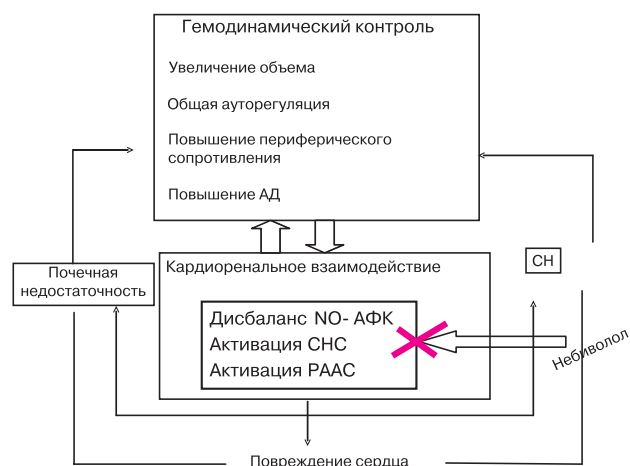
У больных с ХСН и ХОБЛ имеют место активация симпато-адреналовой системы, повышение активности ренина в плазме крови, а также увеличение секреции альдостерона; все это приводит к взаимному усугублению этих заболеваний.

Перед врачом стоит вопрос о выборе препарата, отличающегося наибольшей безопасностью и эффективностью, обладающего кардиоселективностью и высокой липотропностью.

Только липофильным β -АБ свойствен антифибрилляторный эффект, т.к. эти препараты, проникая через гематоэнцефалический барьер, могут оказывать благоприятное влияние на функциональную активность центра блуждающего нерва (БН) в головном мозге и усиливать эффекторные влияния БН на сердце. Ранее было показано, что развитие фибрилляции желудочков при ишемии миокарда связано не только с увеличением симпатических влияний, но и, что особенно важно, со снижением тонуса БН.

Мета-анализ изучения эффективности использования β -АБ в нерандомизированных, проспективных исследованиях у 54 962 пожилых больных (средний возраст 74,9 года) инфарктом миокарда и ХОБЛ позволил выявить достоверное снижение смертности за год, при этом побочные эффекты возникали крайне редко. Вероятно, эти данные могут быть перенесены на больных с ХСН и ХОБЛ [13].

С целью определения безопасности использования β -АБ в отношении копулятивной функции,



Примечание: АФК.

Рис. 2 Основные фармакодинамические эффекты небиволола. обследовали 131 пациента, которые получали один из 3 β -АБ: бисопролол, метопролол или атенолол. Методы обследования включали: суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД); анкетирование больных по шкале МКФ (мужская копулятивная функция), доплеровское исследование кровотока в пенильной артерии. Результаты исследования показали, что бисопролол является более эффективным и безопасным препаратом, чем атенолол и метопролол, и в отличие от них не влияет на половую функцию мужчины, а по ряду показателей способен ее повышать [14].

На фоне монотерапии небивололом, у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией (АГ), наблюдается положительная динамика гормонов гипофизарно-гонадной системы: происходят повышение в плазме крови концентрации тестостерона и одновременное снижение уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Монотерапия небивололом в течение 3 месяцев способствовала подавлению процессов перекисного окисления липидов и повышению активности антиокислительных ферментов [15].

Нарушение функции почек у пациентов с ХСН является предиктором неблагоприятного исхода. Это верно даже при уровне креатинина сыворотки $> 1,3$ мг/дл и клиренсе креатинина 60-70 мл/мин. Хотя с уменьшением выживаемости ассоциировано любое повышение концентрации сывороточного креатинина, в ряде исследований показано, что пороговое значение для этого показателя составляет 0,3 мг/дл (26,5 ммоль/л). Изменения такого уровня отмечаются у 25-45% пациентов, госпитализированных в связи с СН. У таких больных чаще возникает необходимость лечения в отделениях интенсивной терапии, агрессивного назначения внутривенных вазодилататоров и инотропных средств. В данной группе повышены показатели заболеваемости и смертности [16].

Таблица 1

Рекомендации к дифференцированному назначению β -АБ

	карведилол	небиволол	бисопролол	метопролол
Профилактика ФП	++	±	+	+
Эректильная дисфункция	±	+	+	+
СД	++	+	+	±
ХОБЛ	±	+	+	+
Пожилые пациенты	+	++	+	±
Женщины	±	++	±	±
Почечная функция	±	++	±	±

Примечание: ± — достоверных данных о преимуществе нет; + — имеются данные о положительных эффектах; ++ — несомненные преимущества перед другими β -АБ.

Смертность больных с кардиоренальным синдромом находится в обратной пропорциональной зависимости от клиренса креатинина — при уровне > 76 мл/мин смертность в 1,5 раза выше, чем при клиренсе 50 мл/мин.

Согласно исследованию SENIORS 2 (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), небиволол достоверно снижает риск смертности и заболеваемости у больных с ХСН и нарушенной функцией почек и безопасен даже для пациентов с выраженной почечной недостаточностью (ПН) (рисунок 1).

Такой эффект связан с особенностями фармакодинамики препарата — его модулирующим действием в отношении высвобождения оксида азота эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией, блокадой хронической гиперактивности симпатической нервной системы, а в дальнейшем ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к антипролиферации кардиомиоцитов, снижению потребления миокардом кислорода, повышению диастолического расслабления сердца [17] (рисунок 2).

Таким образом, небиволол (Небилет®, БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия) можно рекомендовать в качестве β -АБ выбора у пациентов с ХСН при нарушенной функции почек.

Очень важным является факт, что при сравнении с другими β -АБ, небиволол показал наибольшую клиническую эффективность у пожилых пациентов с ХСН. Этот эффект не зависел от показателей ФВ ЛЖ, возраста и сопутствующих заболеваний. АГ встречается у $\sim 60\%$ таких больных, ишемическая болезнь сердца — у 60-70%, ПН — у 10-30%, дислипидемия (ДЛП), ХОБЛ и СД — в 25% всех случаев ХСН.

В настоящее время СД рассматривают как один из основных факторов риска СН. Риск развития СН при СД у мужчин составляет 16%, у женщин — 18%. Эпидемиологические, патоморфологические и клинические данные свидетельствуют о наличии специфического диабетического пора-

жения миокарда, часто называемого «диабетической кардиомиопатией». Патогенез этого состояния неясен, возможные механизмы развития включают: АГ на фоне измененного метаболизма, повышение окисления свободных жирных кислот и снижение утилизации глюкозы [18].

У больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа (СД-2), небиволол является эффективным и безопасным антиангинальным препаратом, не оказывает неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмены, а назначение небиволола при СД-2 сопровождается выраженным (на 19,2%) снижением уровня триглицеридов, тем самым способствуя уменьшению проявлений диабетической ДЛП. Небиволол в меньшей степени влияет на ЧСС и не вызывает избыточной брадикардии по сравнению с выраженным отрицательным хронотропным действием метопролола тартрата. Небиволол более эффективно уменьшает средние значения систолического АД и ДАД в период бодрствования, ночные часы и за сутки в целом по данным СМАД [19].

В исследовании, посвященном возможностям применения небиволола и карведилола у пациентов с дилатационной кардиомиопатией неишемического генеза, а также их влиянию на функцию ЛЖ, оба препарата оказались сравнительно безопасными и хорошо переносимыми. Небиволол улучшает функциональный класс по классификации Нью-йоркской ассоциации (НУНА) систолическую и диастолическую функции ЛЖ и демонстрирует максимальный эффект через 12 месяцев применения. При сравнении с карведилолом, небиволол в большей степени улучшает сократительную функцию ЛЖ [20].

Одним из основных модуляторов клинического ответа на терапию при сердечно-сосудистых заболеваниях являются гендерные различия. Этот постулат полностью верен в отношении ХСН.

Отмечают, что необходимо учитывать, прежде всего, физиологические различия между мужчинами и женщинами. Как правило, у женщин более низкая масса тела и органов, в т.ч. сердца, чем у мужчин. Большая пропорция жировой ткани может служить у женщин причиной повышенного

объема распределения липофильных лекарственных средств, а наличие менструальных циклов — широкого колебания содержания воды в тканях. Повышение уровня эстрадиола ведет к задержке не только воды, но и соли, а гломерулярная фильтрация, как и клиренс креатинина ниже, чем у мужчин.

Доля женщин в клинических исследованиях по использованию β -АБ у пациентов с ХСН составляет 20–30%. Достоверные различия в смертности у женщин получены только в группе исследований US Carvedilol Heart Failure Study (на 77%). Аналогичные результаты в проектах CIBIS III, MERIT-HF, COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial) были не столь впечатляющими. Вместе с тем, ряд авторов считает, что половые различия при использовании β -АБ не носят таких значимых влияний, как в случае использования ИАПФ [21].

При рассмотрении эффективности β -АБ в зависимости от пола мета-анализ показал, что бисопролол, карведилол и небиволол в той или иной степени были эффективнее у женщин [22]. Более интересные результаты были получены при анализе эффективности метопролола сукцината и небиволола. Оказывается, метопролол достоверно снижал смертность у мужчин, а небиволол — у женщин.

Результаты исследования SENIORS стали серьезным доводом против популярной теории о меньшей эффективности препаратов в лечении женщин с ХСН по сравнению с мужчинами. Хотя раздельный анализ результатов лечения мужчин и женщин небивололом не выявил достоверного от-

личия ($p=0,11$), тем не менее, разница в снижении риска достижения первичной точки была очень заметной: 7% — для мужчин и 28% — для женщин.

В настоящее время существует мнение, что все больные со стабильной ХСН II–IV ФК, должны получать β -АБ, за исключением случаев, когда только у них имеются противопоказания или они не способны переносить терапию β -АБ [3].

Однако, учитывая различные фармакодинамические свойства β -АБ — липофильность, гидрофильность, кардиоселективность, мембраностабилизирующие свойства и т.д., которые определяют разнообразие клинических эффектов, и полученные в результате многочисленных исследований данные, показывают, что не все представители данной группы одинаково полезны, необходим дифференцированный подход в выборе конкретного β -АБ индивидуально для каждого больного, с учетом ФК ХСН, пола, возраста, сократительной функции ЛЖ, а также сопутствующих заболеваний. В таблице 1 приведены возможные рекомендации по выбору конкретного препарата, исходя из особенностей пациента с ХСН. Эта информация основана на результатах данных литературы и собственных исследований.

Таким образом, дополнительные фармакодинамические эффекты (кроме блокады β -адренорецепторов) обеспечивают несомненное клиническое преимущество таких препаратов над «чистыми» β -АБ. Новейший β -АБ небиволол, сочетающий в себе свойства вазодилататора, можно рекомендовать в качестве препарата выбора при большинстве клинических состояний, ассоциированных с ХСН.

Литература

1. Waagstem F, Hjalmarson A, Vaghauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Heart J* 1975; 37: 1022–36.
2. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Ж серд недостат* 2007; 8(2): 1–35.
3. Weglicki WD. The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol. Beringer Mannheim GmbH Ed 1994; 31 p.
4. Feuerstein GZ, Poste G, Ruffolo RR. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure. *Drugs Today* 1995; 31(Suppl F): 1–23.
5. Feuerstein GZ, Bril A, Ruffolo RR, et al. Protective effects of carvedilol in the myocardium. *Am J Cardiol* 1997; 80(Suppl A): 11A.
6. Wisenbugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blockers (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *JACC* 1993; 21: 1094–100.
7. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. Под ред. С.Н. Терещенко. Москва «Анахарсис» 2006.
8. Fowler M. Анализ переносимости β -блокаторов среди всего спектра больных хронической сердечной недостаточности. Цит. по Gilbert EM. Cost-effectiveness of beta-blocker treatment in heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3 (Suppl 3):S42–7.
9. Krum H, Ninio D, MacDonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure. *Heart* 2000; 84: 615–9.
10. Krum H, Hill J, Fruhwald F, et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: The COLA II study. www.cipladoc.com/publications/Bscope/Bscope_Issue3.htm
11. Khand A, Rankin A, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *JACC* 2003; 42: 1944–51.
12. Katritsis D, Panagiotakos D, Karvouni E, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1116–9.
13. Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И. Использование β -адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими obstructивными заболеваниями легких. *Кардиология* 2004; 3: 102–5.
14. Верткин А.Л. Клиническая эффективность и влияние β -адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2002; 9: 39–42.
15. Рахматуллаева М.Д. Влияние небиволола на состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и процессы перекисного окисления липидов у мужчин молодого и среднего возраста, больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2003; 2: 53–5.

16. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении кардиоренального синдрома. Фарматека: ММЖ 2006; 11: 19-23.
17. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Москва «ГЭОТАР-Медиа» 2006.
18. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure: further knowledge needed. Eur Heart J 1998; 20: 789-95.
19. Маколкин В.И. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β -адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология 2003; 2: 40-3.
20. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, et al. Comparative Efficacy of Nebivolol Versus Carvedilol on Left Ventricular Function and Exercise Capacity in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Am Heart J 2005; 150(5): 985.e9-18.
21. Терещенко С.Н. Гендерные стратегии в терапии сердечной недостаточности. Сердце 2006; 5(7): 368-71.
22. Терещенко С.Н., Атрошенко Е.С., Жиров И.В. Особенности патогенеза и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у женщин. Кардиология 2006; 46(10): 30-5.

Поступила 25/10-2007