

ЛЕКЦИИ

© КАЛЯГИН А.Н. — 2007

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРОВ (сообщение 10)

А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. проф. Ю.А. Горяев, МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. В лекции рассматриваются вопросы современных подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности, в частности применение бета-блокаторов. Названы препараты, показавшие свою высокую эффективность, особенности дифференцированного их назначения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, лечение, бета-блокаторы.

На протяжении долгого промежутка времени перспективность применения бета-блокаторов (БАБ) в лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ставилась под сомнение в связи с наличием отрицательного инотропного эффекта. Однако с 1997 года был достигнут консенсус в вопросах использования этой группы лекарств, основой чего явилась целая серия исследований, выполненных на основании принципов доказательной медицины (COMET, BEST, CIBIS, MERIT-HF, COPERNICUS, SENIORS) [7,8,10,11,12] и продемонстрированная двуфазность их действия [2]. В настоящее время они обозначены как основной препарат для этой категории больных в Европейских (2005) и Национальных (2007) рекомендациях [2,9].

Теоретическими предпосылками для применения БАБ при ХСН послужили неблагоприятные изменения, возникающие при активации симпатoadренальной системы:

1. Гемодинамические — уменьшение фракции выброса, вазоконстрикция и уменьшение перфузии жизненно важных органов (сердце, почки и др.).

2. Метаболические — повышение частоты сердечных сокращений увеличивает потребность миокарда в кислороде, а констрикция коронаров — уменьшает доставку кислорода.

3. Морфологические — развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, дилатация полостей сердца.

4. Проаритмические — вследствие высокой концентрации катехоламинов в крови, гипокалиемии, увеличения полостей сердца.

5. Повышение риска внезапной смерти — за счет предрасположенности к аритмиям (в особенности желудочковым).

Установлено, что степень активации симпатoadренальной системы (в частности, определяемая по уровню норадреналина) тесно коррелирует с тяжестью ХСН.

В соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2007) [2] к ключевым благоприятным эффектам БАБ при

ХСН относят:

- 1) уменьшение дисфункции и смерти кардиомиоцитов путем некроза и апоптоза;
- 2) уменьшение числа гибернирующих («спящих») кардиомиоцитов;
- 3) улучшение показателей гемодинамики при длительном использовании за счет увеличения площади сокращающейся зоны;
- 4) повышение плотности и афинности бета-рецепторов, которая резко снижена у больных ХСН;
- 5) уменьшение гипертрофии миокарда;
- 6) снижение частоты сердечных сокращений;
- 7) уменьшение степени ишемии миокарда в покое и, особенно, при физической нагрузке;
- 8) некоторое снижение частоты желудочковых аритмий;
- 9) антифибрилляторное действие и уменьшение вероятности внезапной смерти.

Изучение клинической эффективности БАБ осуществлялось в целой серии исследований (табл. 1). Было установлено, что препаратами выбора в ведении больных ХСН являются неселективный препарат карведилол и селективные — бисопролол, метопролол суцинат и для больных старше 70 лет — небиволол (рис. 1).

Таблица 1

Характеристика и основные результаты длительных многоцентровых контролируемых исследований по влиянию БАБ на прогноз ХСН [Ю.Н. Беленков и соавт., 2006 с дополн.]

Препарат	Исследование (год завершения)	Число больных	Снижение риска смерти
Карведилол	USCP (1996)	1094	65%*
Карведилол	ANZ (1997)	415	28%*
Бисопролол	CIBIS-II (1999)	2647	34%*
Метопролол суцинат ZOC	MERIT-HF (2000)	3991	35%*
Карведилол	COPERNICUS (2001)	2284	35%*
Буциндолол	BEST (2002)	2709**	10%
Карведилол	CAPRICORN (2002)	1959	23%*
Карведилол	COMET (2003)	3029***	17%*
Небиволол	SENIORS (2004)	2128	12%
Метопролол тартрат	Geteborg Metoprolol Trial	?	36%*

Примечание: * - значимое снижение риска смерти при применении БАБ; ** - в исследовании BEST буциндолол достоверно снижал риск смерти у больных европеоидной расы (на 18%) и увеличивал риск смерти у больных негроидной расы (на 17%) [13]; *** - в исследовании COMET производилось сравнение карведилола с метопрололом тартратом, потому снижение смертности показано относительно другого БАБ [12].

БАБ показаны всем больным со стабильной ХСН любой степени тяжести (обычно II-IV ФК) и генеза, а также больным, которые имеют снижение фракции выброса левого желудочка. Обязателен долгосрочный прием БАБ в сочетании с ингибиторами ангиотензин

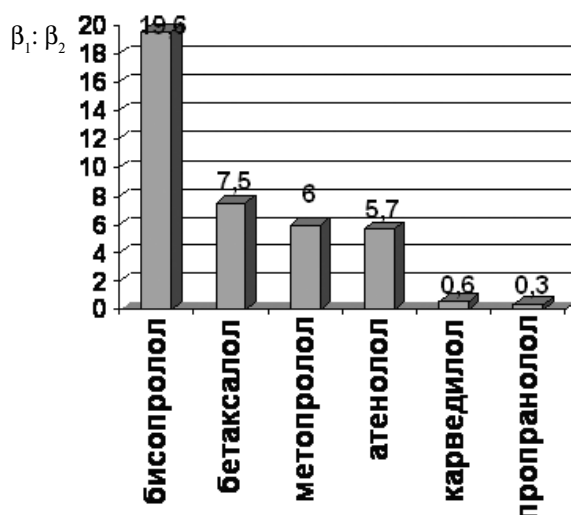


Рис. 1. Селективность современных бета-блокаторов.

превращающего фермента (АПФ) у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка после инфаркта миокарда с целью улучшения выживаемости [10]. Эффективность применения БАБ во многом определяется клиническими предикторами (табл. 2), которые выявляются у больного [1].

Предикторы хорошего ответа на терапию больных ХСН с использованием БАБ [1]

Хороший ответ	- Снижение фракции выброса менее 40%, - II-III функциональный класс ХСН в стабильном состоянии, - Одновременное лечение ингибиторами ангиотензин превращающего фермента, диуретиками и сердечными гликозидами, - Наклонность к артериальной гипертензии, систолическое АД более 100 мм рт.ст., - ЧСС более 90/мин.
Менее выраженный ответ	- Тяжелая бивентрикулярная дисфункция, - Систолическое АД менее 100 мм рт.ст., - ЧСС менее 60/мин.
Сомнительный ответ	- Возраст старше 75 лет, - IV функциональный класс ХСН, - Бессимптомная дисфункция левого желудочка, - ХСН, вызванная клапанным пороком, - ХСН, вызванная диастолической дисфункцией, - Тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность и т.д.).

Назначение БАБ для больных ХСН возможно только в стабильном состоянии больного на фоне применения адекватной дозы диуретиков и ингибиторов АПФ или антагонистов АТ₁-рецепторов ангиотензина. В первые 10-15 дней приема БАБ возможно развитие отрицательного инотропного действия, потому подбор их дозы целесообразно начинать в условиях стационара для больных с III-IV ФК или в амбулаторных условиях (дневном стационаре) для больных с II-III ФК ХСН. Осторожная тактика ведения больных в условиях стационара позволяет отследить частоту сердечных сокращений (целевой уровень 55-60/мин) и уровень АД (целевой уровень 100/60-135/85 мм рт.ст.).

Дозы препаратов медленно титруют, начиная со

стартовых, которые составляют 1/8 от терапевтических (табл. 3). Дозы увеличивают вдвое в условиях стационара каждые 7-10 дней, амбулаторно — каждые 15-30 дней. Медленное титрование дозы позволяет достигнуть терапевтического уровня, а быстрое зачастую вызывает побочные эффекты (брадикардию, гипотонию и т.д.). В ряде случаев, с целью профилактики снижения фракции выброса и обострения ХСН, в первое время к лечению присоединяют небольшие дозы сердечных гликозидов, немного увеличивают дозы диуретиков и ингибиторов АПФ. При возникновении на более высокой дозе побочных эффектов БАБ (бронхообструкция, брадикардия или сердечная блокада) — их дозу уменьшают (возвращаются к предыдущей дозе) или отменяют. При развитии признаков задержки жидкости первоначально увеличивают дозу ингибиторов АПФ и/или диуретиков, а уж потом, при неэффективности этих мероприятий — присоединяют левосимендан, снижают дозу или отменяют БАБ. После ликвидации побочных эффектов необходимо вновь повторить попытку назначения БАБ, но использовать меньшую дозу и более медленный режим титрования.

БАБ при ХСН абсолютно противопоказаны в следующих ситуациях [1-6,10]:

1. Бронхообструктивные заболевания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) в тяжелой стадии;

2. Симптомная брадикардия (менее 50/мин);

3. Симптомная гипотония (систолическое АД менее 85 мм рт.ст.);

4. Синоатриальная блокада и атриовентрикулярная блокада 2 и более степени;

5. Серьезные нарушения периферического кровообращения (тяжелый облитерирующий тромбангиит).

Необходимо помнить, что при хронической обструктивной болезни легких возможно использование высококардио-селективных средств, в частности — бисопролола. При сахарном диабете 2 типа целесообразно выбрать среди БАБ карведилол, который повышает чувствительность периферических тканей к инсулину.

Особенно внимательно при использовании БАБ нужно наблюдать за больными с тяжелой ХСН (III-IV функционального класса), ХСН неизвестной этиологии, при нали-

чии относительных противопоказаний (брадикардия, гипотония, плохая переносимость даже малых доз БАБ, сопутствующая хроническая обструктивная болезнь

Таблица 3

Дозы БАБ для терапии больных с ХСН [В.Ю. Мареев и соавт., 2007]

Препарат	Дозы		
	стартовая	терапевтическая	максимальная
Бисопролол	1,25 мг x 1	10 мг x 1	10 мг x 1
Метопролола сульфат	12,5 мг x 1	100 мг x 1	200 мг x 1
Карведилол	3, 125 мг x 2	25 мг x 2	25 мг x 2
Небиволол*	1,25 мг x 1	10 мг x 1	10 мг x 1

Примечание: * - у больных старше 70 лет.

легких), а также лицами, которые имели отмену БАБ в связи с побочными реакциями или ухудшением симптоматики ХСН.

К сожалению, реальная частота назначения БАБ при

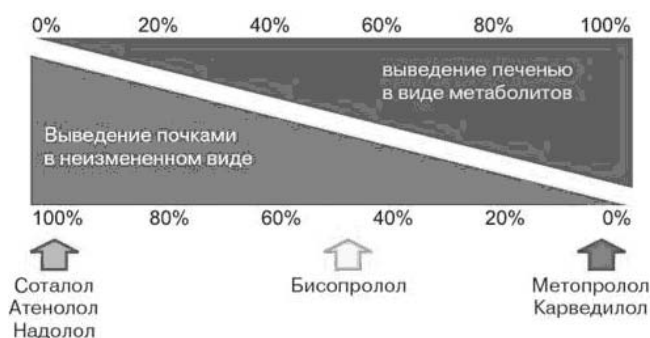


Рис. 2. Свойства и выведение из организма β-блокаторов в зависимости от растворимости в жирах (липофильности).

ХСН остается недостаточной, в частности в наших работах по изучению ХСН у больных с ревматическими пороками сердца выявлено, что назначение БАБ составляет 62% от реальной потребности, причем в 54% случаев больные получают препараты, которые не показали своей эффективности в отношении больных ХСН (атенолол, метопролола тартрат и т.д.). В этой связи актуальным является перевод больных с неэффективных препаратов на более эффективные (табл. 4).

Таким образом, применение БАБ в ведении больных с ХСН является насущной необходимостью. Значимость этой группы препаратов показана в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, реальной клинической практике и имеет теоретическое обоснование.

Таблица 4

Принципы перевода больных с атенолола и метопролола тартрата на рекомендованные БАБ [2]

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

CHRONIC HEART FAILURE: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM. BETA-ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKERS (THE MESSAGE 10)

A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

In the lecture the present modern methods of treatment of patients with chronic heart failure with beta-blockers have been presented.

ЛИТЕРАТУРА

- Гендлин Г.Е. Лечение хронической сердечной недостаточности блокаторами бета-адренергических рецепторов // Журнал сердечная недостаточность. — 2005. — Т. 6, № 5. — С.94.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Журнал сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 1. — С.1-36.
- Сидоренко Б.А. Лечение больных хронической сердечной недостаточностью: стратегия и тактика // Актуальные вопросы кардиологии, неврологии и психиатрии: Избранные лекции для практикующих врачей. XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 3-7 апреля 2006 г. — М., 2007. — С.264-275.
- Терещенко С.Н. Как мы назначаем бета-блокаторы при ХСН? // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — № 4. — С.123.
- Терещенко С.Н. Рациональный выбор бета-адреноблокатора при хронической сердечной недостаточности // Актуальные вопросы кардиологии, неврологии и психиатрии: Избранные лекции для практикующих врачей. XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 3-7 апреля 2006 г. — М., 2007. — С.276-287.
- Терещенко С.Н., Жиров И.В. Все ли бета-блокаторы одинаково полезны для лечения артериальной гипертензии (по Британским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии) // Consilium medicum. Приложение «Системные гипертензии». — 2007. — № 1. — С.55-60.
- CIBIS investigators and committees. A randomized trial of betablockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol Study (CIBIS) // Circulation. — 1994. — Vol. 90. — P.1765-1773.
- CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS II) // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P.9-13.
- ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. — 2005. — 45 p.
- Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers // Eur. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25, № 15. — P.1341-1362.
- MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P.2001-2007.
- Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.C.F., et al. For the COMET investigators Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomized controlled trial // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P.7-13.
- Shekelle P.G., Rich M.W., Monton S.C., et al. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P.1529-1538.
- The beta-blockers evaluation of survival trial investigation. A trial of the beta-blockers bucindolol in patients with advanced chronic heart failure // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P.1659-1667.
- Wagstein F. Применение бета-адреноблокаторов при застойной сердечной недостаточности // Сердце и метаболизм. — 2007. — № 20. — С.4-10.