

Лечение сердечной недостаточности β-адреноблокаторами: влияние данных доказательной медицины на подходы к терапии

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Heart failure treatment by β-adrenoblockers: evidence-based medicine data and therapy approaches

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Рассматривается эволюция взглядов относительно роли β-адреноблокаторов (ББ) в лечении сердечной недостаточности (СН). Дается краткое описание основных исследований, доказавших способность ББ улучшать прогноз жизни у таких больных, и сообщается о том, как эти исследования повлияли на международные рекомендации по лечению СН.

Ключевые слова: β-адреноблокаторы, сердечная недостаточность, принципы терапии.

Evolution of opinions on β-adrenoblockers (BB) role in heart failure (HF) treatment is reviewed. Brief description of principal trials, proving that BB improve life prognosis in such patients, is given, as well as data on how these trials' results influenced international HF management recommendations.

Key words: β-adrenoblockers, heart failure, treatment principles.

β-адреноблокаторы (ББ) – группа препаратов, основным свойством которых является способность блокировать β-адренергические рецепторы. Их используют в клинике с середины 60-х годов XX века для лечения самых разнообразных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Первое время ББ назначали для лечения стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Чуть позже у ББ обнаружили отчетливые антиаритмические свойства. После проведения ряда контролируемых, длительных исследований стало понятно, что ББ обладают не только симптоматическим действием, но и способны улучшать прогноз жизни у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в первую очередь за счет уменьшения вероятности внезапной смерти (ВС). И лишь относительно недавно со всей очевидностью было продемонстрировано еще одно важнейшее свойство этой группы препаратов: возможность продлевать жизнь больных с сердечной недостаточностью (СН).

Как известно, наличие СН свидетельствует о весьма тяжелом прогнозе жизни больного. Во Фре-

мингемском исследовании было показано, что в течение 2 лет после установления диагноза СН умирает 37% мужчин и 33% женщин [1]. Аналогичные показатели через 6 лет составили 82% и 67% соответственно. Ежегодная смертность у больных с СН IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) составляет ~ 50% [2]. Поэтому появление препаратов, способных улучшить выживаемость этой категории больных, представляет огромную клиническую значимость.

ББ при СН – данные доказательной медицины

Первоначально считалось, что ББ противопоказаны при СН, поскольку у лиц с нормальной функцией сердца они способны существенно ухудшать сократимость миокарда [3]. Длительное время полагали, что единственной причиной СН является снижение систолической функции миокарда, поэтому все препараты, обладающие способностью снижать эту функцию, расценивались как абсолютно противопоказанные при СН. Несколько небольших и относительно недлительных исследований с

применением ББ при СН, подтвердившие их отрицательное инотропное действие и возможность клинического ухудшения у таких больных, лишь укрепляли эту точку зрения [4].

Первое сообщение, в котором была продемонстрирована целесообразность назначения ББ при СН, было опубликовано достаточно давно: в 1974г Waagstein F, et al. продемонстрировали значительное клиническое улучшение у 59-летней больной с тяжелой СН при назначении протолола [5]. Вскоре эти же авторы опубликовали результаты нескольких исследований, продемонстрировавших, что использование ББ при СН дает хороший клинический эффект и вполне безопасно, однако их результаты фактически не повлияли на бытующее мнение о потенциальном риске назначения ББ этой категории больных.

Возможность и целесообразность применения ББ при СН в значительной степени были подкреплены результатами экспериментальных исследований и данными о повышенной активности симпатической нервной системы у больных с СН. Было показано, что существует прямая корреляция между уровнем норадреналина в плазме и общей смертностью у таких больных [6].

Впервые возможность положительного влияния ББ на показатели смертности при СН была продемонстрирована у больных с застойной кардиомиопатией. Оказалось, что добавление ББ к терапии дигиталисом и диуретиками значительно улучшает выживаемость таких больных, срок наблюдения за которыми составил в среднем 5 лет [7]. Первым, крупным, плацебо-контролируемым исследованием по изучению влияния ББ на прогноз жизни при СН явилось исследование MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial). В него были включены 383 больных с тяжелой СН, вызванной застойной кардиомиопатией. Больным к лечению добавляли либо метопролол, постепенно увеличивая дозу с 5 мг 2 раза в сутки до 100-150 мг/сут., либо плацебо. Срок наблюдения составил 12-18 месяцев [8]. В этом исследовании было показано, что процент больных, достигших комбинированной конечной точки, был ниже в группе, лечившейся метопрололом в сравнении с группой, получавшей плацебо – 13% и 20% соответственно, снижение риска составило 34%, однако различия находились на грани статистической достоверности.

Первой работой, в которой изучали влияние ББ непосредственно на общую смертность при СН, стало исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study). В него был включен 641 больной с СН III-IV ФК различной этиологии. К стандартной терапии – диуретик, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), добавляли либо селективный ББ бисопролол, дозу которого титровали с 1,25 мг/сут. до 5 мг/сут., либо плацебо; срок наблюдения – 2 года. Общая смертность сре-

ди больных, лечившихся бисопрололом, оказалась лишь незначительно меньше, чем среди больных, получавших плацебо – 16,6% и 20,9% соответственно, различие статистически незначимо. Анализ в подгруппах показал, что бисопролол достоверно снижал смертность у больных, перенесших ИМ – 22,5% на фоне плацебо vs 12% на фоне бисопролола, а также у больных с застойной кардиомиопатией – 20% на фоне плацебо vs 9,4% на фоне бисопролола [9].

Возможность снижения смертности больных с СН, развившейся как вследствие ИБС, так и вследствие застойной кардиомиопатии, была продемонстрирована при назначении неселективного ББ с вазодилатирующим действием – карведилола. Назначение этого препарата в дозах 6,25-25 мг 2 раза в сутки снижало риск смерти по сравнению с плацебо на 65% [10].

Весьма впечатляющие результаты с точки зрения способности ББ влиять на прогноз жизни больных с СН были получены в 2 крупных, рандомизированных исследованиях, закончившихся в самом конце XX века. По данным исследования CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), назначение бисопролола больным с СН III-IV ФК (NYHA), способствовало существенному снижению общей смертности и частоты ВС [11]. В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure) было показано, что назначение метопролола сукцината пролонгированного действия больным с СН II-III ФК (NYHA) снижало общую смертность на 34%, частоту ВС – на 41%, смерти вследствие прогрессирования СН – на 49% [12]. Наконец, в исследовании COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial), в котором участвовали в основном больные с выраженной СН – фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 25%, было показано, что добавление к стандартной терапии (ИАПФ и диуретики) карведилола в дозах от 3,125 до 25 мг 2 раза в сутки снижало риск смерти на 25% (длительность наблюдения составляла в среднем 10 месяцев) [13].

Какие ББ возможно назначать при СН

В крупных исследованиях по лечению хронической СН использовали лишь 5 ББ: метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол и буциндолол (последний в России до сих пор не зарегистрирован). Согласно современным рекомендациям по лечению СН, на практике у таких больных в основном следует пользоваться лишь тремя первыми препаратами – метопрололом (в первую очередь в виде лекарственной формы пролонгированного действия – метопролол CR/XL), бисопрололом и карведилолом.

В настоящее время отсутствуют данные относительно того, какой из этих трех ББ окажет лучшее действие; лишь для больных с СН IV ФК предпоч-

тительно назначение карведилола. В исследовании COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) было показано, что назначение карведилола в течение 5 лет в большей степени влияет на общую смертность (34%), чем назначение метопролола (40%), однако в этом исследовании использовался метопролола тартрат обычной продолжительности действия, а не лекарственная форма пролонгированного действия, кроме того, его доза (100 мг/сут.) была существенно меньше рекомендованной в настоящее время дозы метопролола тартрата (150 мг/сут.) [14].

Принципы назначения в соответствии с современными рекомендациями

В настоящее время международные рекомендации считают необходимым назначать ББ всем больным с СН вследствие систолической дисфункции ЛЖ независимо от ее этиологии, а также больным, имеющим риск развития СН, за исключением тех пациентов, которым прием ББ противопоказан или которые их не переносят. При этом рекомендации отмечают, что врач не должен медлить с назначением ББ. Их следует назначать сразу же, как только появились показания к их применению [15,16].

Рекомендации ориентируют врача на необходимость достижения «целевых» доз ББ, т.е. тех доз, которые по результатам крупных, рандомизированных исследований давали положительный эффект на прогноз жизни больных. Однако при СН во всех случаях начинать лечение ББ следует с минимальных доз и лишь затем, убедившись в отсутствии побочных эффектов, постепенно увеличивать дозу.

С чего начинать терапию?

Современные международные рекомендации однозначно советуют врачу начинать терапию СН с ИАПФ, титровать их дозу до максимально переносимой больным, стремясь к назначению «целевых» доз, и лишь затем добавлять к терапии ББ. Как ни странно, этот принцип последовательности назначения лекарственных препаратов не основывается на данных доказательной медицины. Он происходит из того факта, что благоприятный эффект ИАПФ на выживаемость больных с СН был доказан раньше, чем аналогичный эффект ББ. Именно поэтому считалось неэтичным отменять ИАПФ перед назначением ББ.

Между тем, с точки зрения патофизиологии представляется логичным начинать терапию, по крайней мере, в ряде случаев именно с ББ. Это связано с тем, что активность симпатической нервной системы повышается уже на ранних стадиях СН. Кроме того, известно, что на ранних стадиях СН больные чаще умирают внезапно, на поздних же стадиях заболевания причиной смерти чаще является прогрессирование СН. Поскольку ББ, как известно, способны предупреждать ВС, начинать

лечение именно с этих препаратов представляется логичным.

Впервые гипотеза о целесообразности начала терапии с ББ при СН была проверена в небольшом исследовании на 78 больных с дилатационной кардиомиопатией. Показано, что в том случае, если терапию начинать с ББ карведилола, а затем (через 6 месяцев) добавлять ИАПФ, показатели гемодинамики улучшаются в большей степени, чем, если назначать препараты в обратной последовательности [17].

Первым, крупным, контролируемым исследованием, в котором было оценено влияние последовательности назначения ББ и ИАПФ на исходы СН, стало исследование SIBIS III [18]. В него были включены 1010 больных > 65 лет с СН легкой и умеренной степени тяжести стабильного течения, с ФВ ЛЖ < 35%, не принимавшие в течение последних 3 месяцев > 7 дней ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина и ББ. С помощью рандомизации все больные были разделены на 2 группы. Больным I группы к терапии добавляли ББ бисопролол, первоначально в дозе 1,25 мг/сут., затем при возможности дозу бисопролола постепенно увеличивали до 10 мг/сут., через 26 недель к терапии добавляли ИАПФ эналаприл сначала в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, затем при возможности увеличивали дозу до 10 мг 2 раза в сутки. Больным II группы первоначально к терапии добавляли эналаприл, а через 26 недель – бисопролол. Режим назначения бисопролола и эналаприла был таким же, как и в I группе.

Общая длительность контролируемой терапии в исследовании SIBIS III составляла от 1 года до 2,5 лет. Первичная конечная точка была комбинированной, она заключалась либо в смерти больного от любых причин либо в любой госпитализации больного в момент проведения исследования. Исследование не выявило достоверных различий в достижении первичной конечной точки среди больных, начавших лечение с бисопролола, в сравнении с больными, получавшими эналаприл первым.

Смертность в конце периода монотерапии (вторичная конечная точка) среди больных, начавших лечение с бисопролола, оказалась на 28% меньше, чем среди больных, получавших эналаприл первым. Общая смертность больных I группы оказалась на 12% меньше, чем больных II группы, однако это различие не было статистически значимым. Величина ФВ ЛЖ в конце исследования оказалась > в группе, получавшей бисопролол первым, чем в группе, начавшей лечение с эналаприла. Однако частота ухудшения СН оказалась на 25% выше в I группе (различие статистически недостоверно). Частота побочных действий препаратов оказалась одинаковой в обеих группах пациентов.

Таким образом, исследование SIBIS III доказало принципиальную возможность начинать тера-

пию больных с СН с ББ бисопролола. Конечный результат терапии в тех случаях, когда лечение начинали с ББ, оказался, по крайней мере, не хуже, чем когда лечение стартовало с ИАПФ. В дальнейшем, по-видимому, будут выработаны дополнительные показания (для этого потребуется проведение соответствующих исследований), которые позволят четко дифференцировать тех больных, которым терапию СН следует начинать именно с ББ.

Однако уже сейчас врач может начинать терапию СН именно с ББ. В каких случаях необходимо поступать именно так, подскажет его клинический опыт. С позиций доказательной медицины можно

утверждать, что в тех случаях, когда врач принимает решение начинать терапию с ББ, предпочтение среди конкретных ББ следует отдавать именно бисопрололу. В заключение следует отметить, что бисопролол доступен в России (оригинальный препарат распространяется компанией Никомед, Норвегия, под названием Конкор®). Препараты-дженерики, копии оригинального, которые уже появились в нашей стране, рекомендуется использовать только тогда, когда будут представлены данные об их фармацевтической, фармакокинетической и клинической эквивалентности оригинальному препарату.

Литература

1. Ho K, Pinsky J, Kannel W, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *JACC* 1993; 22(4 Suppl. A): 6A-13.
2. Califf RM, Bounons P, Harell FE, et al. The prognosis in the presence of coronary artery disease. In: Braunwald E., ed. *Congestive heart failure: current research and clinical applications*. New York 1982; 31-40.
3. Nayler W, Chipperfield D, Lowe T. The negative inotropic effect of adrenergic betareceptor blocking drugs on human heart muscle. *Cardiovasc Res* 1969; 3: 30-6.
4. Currie P, Kelly M, McKenzie A, et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *JACC* 1984; 3: 203-9.
5. Waagstein F, Hjalmarson A, Vårnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
6. Francis G, Cohn J, Johnson G, et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II follow-up. *Circulation* 1993; 87(Suppl. VI): 40-8.
7. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; I: 1374-6.
8. Waagstein F, Bristow M, Swedberg K, et al. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
9. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
10. Packer M, Bristow M, Cohn J, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
12. The MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
13. Singh BN. CIBIS, MERIT-HF, and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 107-10.
14. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland J, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MN, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/pdfs/hf_fulltext.pdf.
16. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
17. Sliwa K, Norton GR, Kone N, et al. Impact of initiating carvedilol before angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *JACC* 2004; 44: 1825-30.
18. Willenheimer R, Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. *Br J Cardiol* 2005; 12: 448-54.

Поступила 09/03-2006