

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

МЕТОПРОЛОЛ И КАРВЕДИЛОЛ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА: КОГДА И КАКОЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДПОЧЕСТЬ

Б.Н. Гарифуллин*, А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий

Башкирский государственный медицинский университет. Башкортостан, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

Метопролол и карведилол в терапии острого периода инфаркта миокарда: когда и какой препарат предпочесть

Б.Н. Гарифуллин*, А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий

Башкирский государственный медицинский университет. Башкортостан, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

Анализируются результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований бета-адреноблокаторов в терапии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (COMMIT/CCS-2, CAPRICORN). Представлены последние изменения в рекомендациях относительно назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ИМ. Обобщены данные исследований, сравнивавших влияние метопролола тартрата и карведилола на патогенез ИМ. Предложены возможные показания и схемы назначения карведилола в остром периоде ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, бета-адреноблокатор, карведилол, метопролол.

РФК 2009;4:51-57

Metoprolol and carvedilol in therapy of acute myocardial infarction: when and which drug to prefer

B.N. Garifullin*, A.N. Zakirova, F.S. Zarudij

Bashkir State medical University. Lenina ul. 3, Ufa, Bashkortostan, 450000 Russia

Results of large randomized clinical trials on beta-blockers therapy of myocardial infarction (MI) with ST segment elevation (COMMIT/CCS-2, CAPRICORN) are analyzed. Last changes in guidelines regarding beta-blockers prescription to patients with MI are presented. Data of the studies comparing influence of metoprolol tartrate and carvedilol on MI pathogenesis are presented. Possible indications and treatment schemes for carvedilol in patients with acute MI are discussed.

Key words: myocardial infarction, beta-blocker, carvedilol, metoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:51-57

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): germes1981@list.ru

Применение бета-адреноблокаторов при инфаркте миокарда: данные клинических исследований

Основные сведения в рамках доказательной медицины о применении бета-адреноблокаторов (БАБ) при инфаркте миокарда (ИМ) были получены в ходе крупных контролируемых клинических испытаний, выполненных преимущественно до наступления "реперфузионной" эры. Полученные результаты свидетельствовали о несомненном позитивном влиянии БАБ на прогноз больных ИМ и послужили основой для создания первых клинических рекомендаций по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В качестве примера можно привести итоги рандомизированного клинического исследования (РКИ) ISIS-I, в котором изучалась эффективность немедленного назначения атиенолола пациентам с ИМ [1]. В основной группе (n=8037) внутривенное введение атиенолола (по 5 мг дважды с интервалом 10 минут) пациентам начинали не позже 12 часов от развития ИМ. После этого атиенолол назначался per os в дозе 100 мг в 1-2 приема. В группе контроля (n=7990) проводилась стандартная терапия ИМ с использованием плацебо. К концу первой недели после ИМ смертность от сердечно-сосудистых причин у пациентов, получавших БАБ, оказалась на 15 % меньше, чем среди пациентов,

принимавших плацебо. Другими словами, применение атиенолола обеспечивало спасение шести пациентов из каждой тысячи пролеченных в течение первой недели после ИМ.

Совпадение результатов подавляющего большинства контролируемых испытаний в итоге обусловило некоторое снижение интереса к новым РКИ по изучению БАБ в терапии ОКС. Однако многоцентровое испытание раннего применения БАБ в сочетании с фибринолитическими средствами при ИМ – COMMIT/CCS-2 если не изменило, то, несомненно, уточнило подходы к терапии пациентов в остром периоде ИМ [2].

Данное РКИ проводилось исключительно в медицинских центрах Китая и в нем приняли участие 45852 больных, у которых ИМ развился не позже 24 часов от момента поступления в стационар. У 93% пациентов на исходной ЭКГ обнаруживалась элевация сегмента ST или блокада левой ножки пучка Гиса. Пациентам, рандомизированным в группу вмешательства, метопролол в дозе 15 мг вводился внутривенно тремя равными болюсами в течение 2-3 минут каждый с небольшими (в среднем 2-3 минуты) интервалами между инъекциями. Далее пациенты получали метопролол per os по 200 мг в сутки сначала в четыре (в виде тартрата), а через два дня в один прием (в виде сукцината). В группе сравнения использовали плацебо. В ка-

честве фибринолитического препарата преимущественно применялась урокиназа; процедура тромболизиса была проведена у 54% пациентов.

Результаты клинического испытания во многом оказались неожиданными. Между группами отсутствовали различия по частоте наступления любой из двух конечных точек, в качестве которых были выбраны комбинация смерти, рецидива ИМ и остановки сердечной деятельности, а также смерть от любой причины за время проведения терапии. Причиной подобного итога стало увеличение частоты развития кардиогенного шока в группе метопролола — относительный риск возрос на 30% ($p=0,0001$), несмотря на уменьшение относительного риска возникновения реинфаркта на 18% ($p=0,001$) и фибрилляции желудочков на 17% ($p=0,001$). В пересчете на каждую тысячу пролеченных пациентов терапия метопрололом предотвращала 5 эпизодов реинфаркта и 5 эпизодов фибрилляции желудочков ценой развития 11 случаев кардиогенного шока. Кардиогенный шок осложнял течение острого периода ИМ преимущественно в первые сутки от начала терапии, в то время как снижение частоты рецидива ИМ и фибрилляции желудочков происходило в более поздние сроки заболевания.

Опубликование результатов COMMIT/CCS-2 вызвало их активное обсуждение. Основой для дискуссии послужила неоднозначность ряда ключевых моментов клинического испытания.

Согласно преамбуле исследования, изучение БАБ у пациентов с высоким риском ИМ было одной из основных задач COMMIT/CCS-2 [2]. Тестирование БАБ в рамках первых “дотромболитических” РКИ проводилось преимущественно у пациентов низкого риска. Исследовательская группа COMMIT/CCS-2, пытаясь в большей степени соответствовать реальным клиническим условиям, объединила более разнородную популяцию пациентов с ИМ. Введение в исследование пациентов с высоким риском потребовало значительного сокращения, по сравнению с предыдущими РКИ, перечня критериев исключения. В частности, наличие у пациента лишь максимального, IV класса острой сердечной недостаточности (СН) по Killip (собственно кардиогенный шок) служило препятствием для рандомизации пациента в группу плацебо или вмешательства. Отек легких (III класс острой СН по Killip) без выраженной артериальной гипотензии (САД менее 100 мм рт.ст.) не являлся противопоказанием к назначению БАБ. При этом пациенты с компенсированной системной гипоперфузией, имевшие крайне высокий риск негативных событий (т.е. статус “pre-shock”, согласно регистру SHOCK), оказаться вне исследования не могли — каких-либо иных критериев исключения подобного состояния, кроме низкого уровня САД, предусмотрено не было [3]. Анализ результатов COMMIT/CCS-2 свидетельствует, что поставленная цель

была с успехом достигнута: фактически каждый четвертый включенный в исследование пациент имел II или III класс острой СН по Killip. Последний факт в аспекте высокой агрессивности терапии БАБ принимает особое значение для осмысления итогов рассматриваемого РКИ. Так, режим назначения метопролола пациентам в COMMIT/CCS-2 соответствовал схеме, примененной в РКИ MIAMI — ключевом звене доказательной базы использования БАБ в терапии острого периода ИМ. В него включали исключительно пациентов с ИМ, имевших невысокий риск негативных событий. В исследование были рандомизированы лишь 22% от числа пациентов с ИМ, возможность включения которых рассматривались [4]. Тем самым использование в COMMIT/CCS-2 высоких доз метопролола, как и малые промежутки времени между внутривенными болюсами препарата, по мнению ряда экспертов, не соответствовали задачам изучения эффективности БАБ у широкой выборки пациентов с ИМ, так как заведомо ставили пациентов высокого риска в проигрышные условия [5]. Более того, ряд авторов указывает на неэтичность использования подобного режима терапии БАБ, в частности у больных ИМ с клиникой отека легких, ввиду неоспоримого конфликта с имевшимися на тот момент рекомендательными документами [6]. Однако следует отметить, что отдельный анализ группы пациентов низкого риска (наличие артериальной гипертензии (АГ), отсутствие признаков СН) также выявил повышенный риск кардиогенного шока при использовании метопролола. Тем самым данное исследование подтвердило мнение о том, что гемодинамическая нестабильность, обусловленная агрессивным внутривенным введением препарата в остром периоде ИМ, может перевешивать потенциальные позитивные эффекты. Так было в РКИ CONSENSUS II, где использовался ингибитор АПФ эналаприл; подобные параллели могут быть проведены и синфузионно вводимыми нитратами [7,8].

Другим возможным объяснением результатов COMMIT/CCS-2 может служить значительная частота носительства дефектных аллелей гена CYP2D6, ответственного за метаболизм метопролола, в азиатской популяции (все участники проекта) [9]. Не вызывает сомнения, что нарушение метаболизма БАБ с его накоплением в плазме приводит к более выраженной блокаде β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) и, как следствие, негативным явлениям в виде избыточного снижения АД вплоть до кардиогенного шока. В этом аспекте непосредственный перенос данных исследования на европейскую популяцию возможен, по-видимому, лишь частично.

Как изменились последние рекомендательные документы

Итоги COMMIT/CCS-2 абсолютно закономерно

Таблица 1. Рекомендации АСС/АНА по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (2004, 2008 гг) [10,11]

Рекомендации 2004 года	Рекомендации 2008 года
Класс I Пероральная терапия БАБ должна быть назначена незамедлительно при отсутствии противопоказаний и вне зависимости от проведения реперфузионных вмешательств (уровень доказанности A)	Пероральная терапия БАБ должна быть начата в течение первых 24 часов в случае отсутствия: 1) признаков СН; 2) свидетельств низкого сердечного выброса; 3) повышенного риска кардиогенного шока; 4) других относительных противопоказаний к осуществлению блокады β 1-АР (увеличение интервала PQ свыше 0,24 с, атрио-вентрикулярная блокада II и III степеней, обострение бронхиальной астмы или реактивного заболевания дыхательных путей) (уровень доказанности B)
Класс IIa Представляется разумным незамедлительно инициировать терапию внутривенно вводимыми БАБ при отсутствии противопоказаний, особенно в случае наличия у пациента тахикардии и АГ (уровень доказанности B)	Представляется разумным при поступлении назначить терапию внутривенно вводимыми БАБ тем пациентам, которые имеют повышенное АД при отсутствии противопоказаний, аналогичных пунктам 1-4 I класса рекомендаций (уровень доказанности B)
Класс III Отсутствовали	Терапия внутривенно вводимыми БАБ не должна проводиться при наличии клинических состояний, аналогичных пунктам 1-4 I класса рекомендаций (уровень доказанности B)
Факторы риска кардиогенного шока: возраст старше 70 лет, САД ниже 120 мм рт.ст., синусовая тахикардия более 110 ударов в минуту или брадикардия менее 60 ударов в минуту.	

были учтены экспертами Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (АСС/АНА) при подготовке обновления рекомендаций по ведению больных ИМ с подъемом сегмента ST, опубликованного в 2008 году [10]. Ключевые изменения положений рекомендаций касательно раннего использования БАБ в терапии ИМ представлены в табл. 1.

Анализ текста рекомендаций приводит к заключению, что эксперты АСС/АНА ставили своей целью, в первую очередь, обратить внимание практикующих кардиологов на проблему безопасности ранней терапии БАБ при ИМ с подъемом сегмента ST. Указание трех схожих, если даже не наслаивающихся друг на друга клинических состояний (признаки СН; свидетельства низкого сердечного выброса; повышенный риск кардиогенного шока), свидетельствует о важности взвешенного подхода к выбору степени агрессии фармакотерапии БАБ в аспекте предотвращения гемодинамических катастроф у пациентов с ИМ. Другими словами, если у пациентов низкого риска БАБ должны применяться, как и ранее, без каких-либо изменений, то в остальных, более тяжелых клинических ситуациях, терапия БАБ должна быть отсрочена до стабилизации состояния пациента. Впервые введено положение о том, что внутривенное введение БАБ приемлемо только при наличии сопутствующей АГ. У пациентов с нормальным или, тем более, низким АД даже в отсутствие признаков СН подобной фармакологической интервенции следует избегать. В то же время кардинально изменилось отношение экспертов к прогностической роли тахика-

ритмий при ИМ. В рекомендациях 2004 года высокая ЧСС являлась дополнительным показанием к внутривенному введению БАБ (класс IIa). В последнем релизе рекомендательного документа данное положение отсутствует и, более того, отмечается, что тахисистолия может быть манифестацией ухудшения сократительной функции миокарда. Так, синусовая тахикардия с частотой свыше 110 ударов в минуту должна, по мнению экспертов АСС/АНА, рассматриваться как фактор риска развития кардиогенного шока.

В конце 2008 года была опубликована новая, третья по счету редакция рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению больных ИМ со стойким подъемом сегмента ST [12]. В ней, по сравнению с американским аналогом, уделено гораздо меньше внимания проблеме назначения БАБ. Однако европейские эксперты в целом поддержали мнение заокеанских коллег, указав на то, что "в большинстве случаев было бы разумным отложить терапию БАБ до стабилизации состояния пациента и уж тем более не использовать внутривенные формы препаратов у пациентов с клиническими признаками артериальной гипотензии или застойной СН". Рутинная профилактическая терапия БАБ в остром периоде ИМ, согласно ESC, имеет класс рекомендаций I, уровень доказанности A в случае перорального приема и класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A при внутривенном использовании препаратов данной группы лекарственных средств. В тексте рекомендаций указаны дозы четырех БАБ, которые могут использоваться в острой фазе ИМ с антиаритмической целью, преимущественно

Таблица 2. Схемы применения БАБ с антиаритмической целью в соответствии с рекомендациями ESC [12]

Препарат	Болюс	Поддерживающая инфузия
Эсмолол	500 мкг/кг в течение 1 минуты, далее 50 мкг/кг/мин в течение 4 минут	60-200 мкг/кг/мин
Метопролол	2,5-5 мг в течение 2-х минут, всего 3 болюса	Отсутствует
Атенолол	5-10 мг (1 мг/мин)	Отсутствует
Пропранолол	0,15 мг/кг	Отсутствует

при фибрилляции предсердий (табл. 2), но отсутствуют указания на выбор конкретного препарата и схемы его назначения в отсутствии тахисистолии.

Тем самым РКИ COMMIT/CCS-2, будучи так называемым “негативным” исследованием, в котором не удалось подтвердить, что терапия метопрололом пациентов в ранние сроки ИМ достоверно снижает частоту возникновения твердых конечных точек, тем не менее доказало существенное позитивное влияние на клиническую практику, рационализируя неотложное применение БАБ при ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Применение карведилола при инфаркте миокарда

По настоящий момент отсутствуют четкие рекомендации относительно характера терапии БАБ пациентов высокого риска не в ранние сроки от момента развития ИМ, когда, как было продемонстрировано в COMMIT/CCS-2, блокада β_1 -АР неоправдана, а в более позднем периоде — после стабилизации состояния пациента. Эта проблема была поднята исследовательской группой РКИ CAPRICORN, в которую входили и представители России [13]. Всего в протокол данного клинического испытания были введены 1959 пациентов в пределах 3-21 (в среднем через 10) суток от возникновения ИМ; треть из них выступили реципиентами тромболитической терапии. Примечательно, что все пациенты имели низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), в среднем 33% (критерий включения — ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), при этом у 47% из

них выявлена СН. После стабилизации клинического состояния пациенты были рандомизированы в группу приема карведилола — неселективного БАБ III поколения без внутренней симпатомиметической активности ($n=975$) или плацебо ($n=984$). Кроме того, треть пациентов до момента включения в исследование получала какой-либо БАБ *per os*, каждому десятому больному БАБ вводился внутривенным путем. Доза карведилола титровалась каждые 3-10 дней с 6,25 мг дважды в день до 50 мг/сутки или максимально переносимой. Итоги РКИ представлены в табл. 3.

Смертность от всех причин была достоверно меньше в группе карведилола в сравнении с плацебо, однако статистическая значимость в отношении первичной конечной точки, представляющей собой комбинацию фатального исхода и госпитализации по поводу кардиоваскулярного заболевания, достигнута не была.

Крайне показателен опубликованный позже отдельный анализ исходов ИМ в РКИ CAPRICORN за первые 30 суток наблюдения, что фактически соответствует острому и подострому периодам заболевания [14]. В анализе оценивалось влияние карведилола на смертность от всех причин, смертельный или нефатальный ИМ, остановку сердца и их возможные комбинации. Выяснилось, что в группе вмешательства в первые 30 суток терапии снизились смертность (19 vs 33; ОШ 0,58; 95% ДИ 0,33-1,02), частота любого по исходу ИМ (13 vs 23; ОШ 0,57; 95% ДИ 0,29-1,12), комбинация летального исхода, нефатального ИМ и остановки сердечной деятельности (31 vs 53; ОШ 0,58;

Таблица 3. Основные результаты исследования CAPRICORN (адаптировано из [13])

	Группа карведилола	Группа плацебо	отношение шансов (ОШ) (95% ДИ)	p
Первичные конечные точки				
Смертность от всех причин	116 (12%)	151 (15%)	0,77 (0,60-0,98)	0,031
Комбинация смерти от всех причин и госпитализации по поводу кардиоваскулярной патологии	340 (35%)	367 (37%)	0,92 (0,80-1,07)	0,296
Вторичные конечные точки				
Внезапная сердечная смерть	51 (5%)	69 (7%)	0,74 (0,51-1,06)	0,098
Госпитализация по поводу СН	118 (12%)	138 (14%)	0,86 (0,67-1,09)	0,215
Другие конечные точки				
Сердечно-сосудистая смертность	104 (11%)	139 (14%)	0,75 (0,58-0,96)	0,024
Смерть, обусловленная СН	18 (2%)	30 (3%)	0,60 (0,33-1,07)	0,083
Нефатальный ИМ	34 (3%)	57 (6%)	0,59 (0,39-0,90)	0,014
Комбинация смерти от всех причин и нефатального ИМ	139 (14%)	192 (20%)	0,71 (0,57-0,89)	0,002

95% ДИ 0,38-0,91), комбинация смерти от любой причины и нефатального ИМ (29 vs 51; ОШ 0,57; 95% ДИ 0,36-0,90). Частота побочных эффектов, обусловивших отмену терапии, была сопоставима в группах карведилола и плацебо, за исключением артериальной гипотензии, чаще встречавшейся в группе БАБ. Примечательно, что направление и степень влияния карведилола на клинические исходы ИМ в первые 30 дней терапии и за весь срок наблюдения оказались схожими. Следовательно, терапевтический эффект карведилола у больных ИМ с низкой ФВ ЛЖ, имеющих высокий риск негативных событий, проявляется уже в первые недели лечения и сохраняется в дальнейшем.

Изучение карведилола в рамках неотложного подхода к назначению БАБ при ИМ было проведено в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования S. Basu и соавт. [15]. В него был включен 151 пациент с ИМ; подавляющему большинству (95%) был проведен тромболизис стрептокиназой. Карведилол назначался в первые 24 часа от момента развития болевого синдрома в дозе 2,5 мг внутривенно в течение 15 минут, через 4 часа после инъекции пациент получал 6,25 мг препарата per os. В течение двух следующих дней карведилол назначался в дозе 12,5 мг в два приема, а на третий день суточная доза увеличивалась вдвое и поддерживалась в дальнейшем (на протяжении 6 месяцев) в диапазоне 25-50 мг/сутки. Установлено, что в группе активной терапии (n=77) по окончании срока наблюдения достоверно снизилась частота развития сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо (18 vs 33, p=0,02). В подгруппе пациентов с явлениями СН ни у одного из 34 больных, получавших карведилол, не было отмечено развитие побочных эффектов, включая увеличение класса СН по Killip. Авторы исследования сделали выводы, что неотложная терапия ИМ карведилолом значительно улучшает исходы заболевания и сочетается с хорошей переносимостью препарата, в том числе при внутривенном введении пациентам высокого риска.

Выбор бета-адреноблокатора при инфаркте миокарда с подъемом ST: карведилол или метопролол

В свете исследований COMMIT/CCS-2 и CAPRICORN все актуальнее становится вопрос о выборе конкретного БАБ в той или иной клинической ситуации у пациентов с ИМ. В случае АГ большинство крупных контролируемых испытаний было проведено с использованием атенолола, что, возможно, предопределило дискуссию о неоднозначности использования БАБ в терапии неосложненной АГ, учитывая неоптимальный фармакодинамический профиль препарата. Приоритет в исследованиях раннего применения БАБ при ИМ был отдан, наряду с атенололом, метопроло-

ла тартрату (Göteborg Metoprolol Trial, MIAMI, TIMI II-B, COMMIT/CCS-2). Не отрицая положительных свойств данного препарата, необходимо признать, что в арсенале врача-кардиолога в настоящий момент имеются БАБ, обладающие уникальным спектром дополнительных свойств, например карведилол. Так, в исследовании COMET карведилол достоверно превосходил метопролола тартрат у пациентов с хронической СН по частоте развития сосудистых событий [16].

Неудивительно, что исследования, в которых сравнивались эффекты этих двух препаратов при ИМ, стали все чаще публиковаться в медицинской литературе, и фраза carvedilol vs metoprolol приобрела осмысленное значение. Однако следует отметить, что, к сожалению, пока не проводились крупные сравнительные РКИ с участием этих БАБ при ИМ.

В рамках небольшого исследования PASSAT карведилол и метопролола тартрат назначались per os пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST перед процедурой первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в дозах 12,5 и 50 мг, соответственно [17]. После выполнения экстренной ЧКВ больные продолжали принимать БАБ с титрацией дозы до 50 мг/сутки в случае карведилола и 150 мг/сутки, если использовался метопролол. Через 14 дней после ЧКВ было выявлено эквивалентное улучшение глобальной и региональной сократимости ЛЖ в обеих группах, а также схожие кинетические зависимости содержания в плазме кардиальных и нейрогуморальных маркеров (тропонин Т, эндотелин-1, вазопрессин, катехоламины). В соответствии с полученными результатами авторы работы сделали заключение, что преимущество карведилола, выявленное в ранее проведенных экспериментальных работах, не трансформировалось в его клиническое превосходство.

Изучение электрических свойств миокарда у пациентов с ИМ, которым в острой фазе проводилась процедура первичного ЧКВ, продемонстрировало большую электрическую стабильность миокарда при использовании карведилола, чем в случае метопролола, за счет уменьшения дисперсии интервала QT [18].

Карведилол оказывает более благоприятное по сравнению с метопрололом метаболическое действие у больных ИМ с подъемом сегмента ST, снижая инсулинорезистентность и улучшая липидный профиль [19]. Полученные результаты перекликаются с исследованием GEMINI, проводившимся у больных с сахарным диабетом и АГ, в котором карведилол (по сравнению с метопролола тартратом) не влиял на содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и увеличивал чувствительность тканей к инсулину [20].

У пациентов с ИМ на фоне тромболитической терапии стрептокиназой карведилол в отличие от метопролола обнаруживает антиоксидантные свойства,

не связанные непосредственно с блокадой β_1 -АР, за счет повышения активности ферментов, обеспечивающих деградацию активных форм кислорода (в частности, Cu/Zn супероксид дисмутазы) [21].

В проведенном нашей группой исследовании оценивалось влияние метопролола и карведилола на ключевое звено развития ИМ — повышенную агрегацию тромбоцитов. При этом метопролола тартрат назначался по агрессивной схеме, схожей с той, что применялась в COMMIT/CCS-2, в то время как доза карведилола титровалась согласно исследованию S. Vasu и соавт. [15]. Выяснилось, что в группе карведилола у пациентов с ИМ более значимо снизилась степень агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозин-5'-дифосфатом в концентрации 5 мкмоль/л ($26,34 \pm 0,65\%$ в группе карведилола против $28,12 \pm 0,74\%$ в группе метопролола; $p=0,01$). Степень агрегации тромбоцитов, обусловленная введением коллагена (0,1 мг/мл), снижалась в большей степени при использовании карведилола ($44,70 \pm 1,12\%$ для карведилола по сравнению с $46,56 \pm 0,96\%$ в случае метопролола; $p=0,035$). Следовательно, карведилол более значимо воздействовал на этапы каскада агрегации тромбоцитов в экстремальных условиях избытка проагрегантных стимулов. Это, видимо, обусловлено низким дипольным моментом и разветвленной трехмерной структурой молекулы препарата, необходимых для значимого неспецифического взаимодействия с компонентами клеточной мембраны тромбоцита.

Таким образом, накопленные сравнительные данные свидетельствуют о более значимом влиянии карведилола на ключевые звенья развития ИМ и его осложнений или хотя бы не отдают преимущество метопролола тартрату.

Использование бета-адреноблокаторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Прием БАБ показан пациентам как при ИМ, так и в постинфарктном периоде на фоне стабильного течения ИБС. Поэтому при инициации терапии БАБ у пациентов в остром периоде ИМ врач-кардиолог должен понимать, что осуществляет выбор препарата не толь-

ко и не столько на время госпитализации, но на длительную перспективу. Это тем более важно ввиду того, что применение лекарственного препарата на стационарном этапе терапии повышает приверженность пациента лечению им в дальнейшем.

Классическими стали исследования, выполненные в 80-х годах прошлого века и продемонстрировавшие позитивное влияние БАБ на прогноз пациентов, перенесших ИМ: BHAT [22], Norwegian Timolol Study [23] и Göteborg Metoprolol Trial [24] (табл. 4).

Для всех представленных исследований характерен «эффект низкой базы» ввиду того, что в них не использовались фибринолитические средства и ингибиторы АПФ. Другими словами, БАБ в ранних клинических испытаниях находились в заведомо выигрышной позиции по сравнению с БАБ, примененными в РКИ последнего десятилетия. Так, в исследовании CAPRICORN (2001 г.) частота назначения ингибиторов АПФ составила 97%, а более трети пациентов получили тромболитическую терапию.

Результаты двух длительных (период наблюдения свыше 3-х месяцев) крупных РКИ с привлечением метопролола у пациентов, перенесших ИМ, неоднозначны. В исследовании Lopressor Intervention Trial метопролол не отличался от плацебо по влиянию на смертность [25]. Поэтому FDA разрешила применение метопролола в постинфарктном периоде, основываясь исключительно на среднесрочных итогах РКИ Göteborg Metoprolol Trial: через 3 месяца от дебюта ИМ смертность (первичная конечная точка) составила 5,7 % и 8,9% в группах метопролола и плацебо, соответственно, ($p=0,02$). [26,27]. Различие между группами по вторичной конечной точке Göteborg Metoprolol Trial — смертности пациентов за двухлетний период наблюдения — сохранялось ($13,2\%$ vs $17,2\%$), но находилось на границе статистической значимости ($p=0,04$). Через 5 лет наблюдения показатели смертности групп не различались ($24,2\%$ vs $25,7\%$; $p>0,2$) [28]. Кроме того, с 4-го месяца ИМ данное исследование переставало быть плацебо-контролируемым, так как обе группы пациентов начинали получать метопролол по идентичным схемам. В мета-анализе, выполненном N. Freemantle и соавт. и обобщившем итоги 7 рандо-

Таблица 4. Основные результаты ранних исследований БАБ у лиц, перенесших ИМ

Исследование	BHAT	Norwegian Timolol Study	Göteborg Metoprolol Trial
БАБ	пропранолол	тимолол	метопролол
Суточная доза (мг)	240	20	200
Число пациентов, включенных в РКИ (n)	3887	1884	1395
Фатальные исходы (n; лечение/контроль)	138/188	98/152	40/62
Среднее время наблюдения (мес)	25	17	24
Снижение смертности в группе лечения по сравнению с плацебо (%)	26*	39*	23*
* — достигалась статистическая значимость ($p<0,05$)			

мизированных клинических исследований, метопролол был одним из четырех БАБ, который статистически значимо снижал у пациентов, перенесших ИМ, вероятность фатального исхода от любой причины (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,66-0,96) [29]. Вышеозначенные исследования преимущественно проводились в до-тромболитическую эру и не подразумевали сопутствующее назначение ингибиторов АПФ.

После тщательной статистической обработки результатов исследования CAPRICORN FDA рекомендовала карведилол для снижения сердечно-сосудистой смертности пациентов, перенесших ИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ, вне зависимости от наличия клинических проявлений СН [30, 31]. При неотложном применении карведилола у больных ИМ можно ориентироваться на режим терапии, использованный в исследовании S. Basu и соавт. [15], выбрав в качестве альтернативы перво-

начальному внутривенному введению препарата 6,25 мг таблетированного карведилола (с учетом биодоступности и появления эффекта относительно быстро — в течение 30 минут от момента приема).

Заключение

Нельзя не согласиться с J. Sackner-Bernstein, который в статье, посвященной анализу результатов РКИ CAPRICORN, постулировал необходимость отдавать приоритет в терапии ИМ БАБ, продемонстрировавшим свою эффективность с позиций доказательной медицины, отказавшись от практики назначения препаратов согласно личным предпочтениям врача [26]. В этой связи карведилол и метопролол, изученные во многих крупных РКИ, несомненно, должны использоваться в терапии ИМ в рамках тех клинических состояний, когда их позитивный эффект не вызывает сомнений.

Литература

1. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2(8498):57-66.
2. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622-32.
3. Menon V., Slater J.N., White H.D. et al. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000;108(5):374-80.
4. Metoprolol in acute myocardial infarction. Patient population. The MIAMI Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1985;56(14):10G-14G.
5. Karthikeyan G. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 2006;367(9513):812.
6. Borja J., García O., Donado E., Izquierdo I. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 2006;367(9513):811-12.
7. Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327(10):678-84.
8. Jugdutt B.I., Warnica J.W. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988;78(4):906-19.
9. Терещенко С.Н., Жиров И.В. К вопросу о применении внутривенных β -адреноблокаторов у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;(7):90-4.
10. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):210-47.
11. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110(5):588-636.
12. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
13. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90.
14. Fonarow G.C., Lukas M.A., Robertson M. et al. Effects of carvedilol early after myocardial infarction: analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN). *Am Heart J* 2007;154(4):637-44.
15. Basu S., Senior R., Raval U. et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1997;96(1):183-91.
16. Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleland J.G. et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(9):963-71.
17. Tölg R., Witt M., Schwarz B. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention — the PASSAT Study. *Clin Res Cardiol* 2006;95(1):31-41.
18. Bonnemeier H., Ortak J., Tölg R. et al. Carvedilol versus metoprolol in patients undergoing direct percutaneous coronary interventions for myocardial infarction: effects on QT dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28 Suppl 1:S217-21.
19. Basat O., Ucak S., Seber S. et al. After myocardial infarction carvedilol improves insulin resistance compared to metoprolol. *Clin Res Cardiol* 2006;95(2):99-104.
20. Messerli F., Bell D., Fonseca V. et al. Body weight changes with beta-blockers use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007;120(7):610-5.
21. Kastratović D.A., Vasiljević Z.M., Spasić M.B. et al. Carvedilol increases copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;101(2):138-42.
22. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: mortality results. *JAMA* 1982;247(12):1707-14.
23. Norwegian Multicentre Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304(14):801-7.
24. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J., et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981;2(8251):823-7.
25. Lopressor Intervention Trial Research Group. The Lopressor Intervention Trial: multicentre study of metoprolol in survivors of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8(10):1056-64.
26. Sackner-Bernstein J.D. New evidence from the CAPRICORN trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 3:S25-9.
27. Herlitz J., Hjalmarson A., Swedberg K., et al. The influence of early intervention in acute myocardial infarction on long-term mortality and morbidity as assessed in the Göteborg metoprolol trial. *Int J Cardiol* 1986;10(3):291-301.
28. Herlitz J., Hjalmarson A., Swedberg K., et al. Effects on mortality during five years after early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988;223(3):227-31.
29. Freemantle N., Cleland J., Young P. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730-7.
30. Center for Drug Evaluation and Research, U.S Food and Drug Administration. Statistical review and evaluation (amendment of clinical/statistical review of 12/04/02). Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3920B2_02_C-FDA-Coreg-Errata.pdf
31. Center for Drug Evaluation and Research, U.S Food and Drug Administration. Transcript of the 98th meeting of the Cardiovascular and Renal Advisory Committee, January 7, 2003. Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3920T2.htm