

Роль β-адреноблокаторов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на карведилол

Е.Д. Карташева, Р.М. Линчак

Национальный медико-хирургический центр
им. Н.И. Пирогова, Москва

Патофизиологические предпосылки использования β-адреноблокаторов (БАБ) при лечении сердечно-сосудистых заболеваний объясняются эффектами, опосредованными активацией адренергических рецепторов под воздействием адреналина и норадреналина (повышение артериального давления, частоты и силы сердечных сокращений, потребности миокарда в кислороде и др.). Кроме этого, с активацией β₁-, β₂- и, в меньшей степени α₁-рецепторов, связывают такие патологические процессы, как гипертрофия и апоптоз кардиомиоцитов, а также кардиотоксическое действие катехоламинов (табл. 1). Первым препаратом с β-блокирующей активностью, который начал широко использоваться в качестве антиишемического и гипотензивного средства, стал пропранолол, синтезированный в начале 1960 годов. В последующем было создано множество лекарственных средств, сходных с пропранололом, но, в целом, достаточно неоднородных по механизму действия и объединённых в общую группу по критерию способности конкурентно взаимодействовать с β₁-адренорецепторами. Существующие в настоящее время БАБ можно условно подразделить на три подгруппы:

- 1) неселективные, обладающие примерно равной ингибирующей активностью в отношении β₁- и β₂-рецепторов (пропранолол, соталол, тимолол, надолол, окспренолол и др.);
- 2) β₁-селективные, с преобладающей ингибирующей активностью в отношении β₁-рецепторов (атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксолол и др.);
- 3) БАБ с вазодилатирующими свойствами, обладающие ингибирующей активностью в отношении β₁- и β₂-рецепторов, а в некоторых случаях – α₁-рецепторов (карведилол, буциндолол, небиволол).

Помимо этого, БАБ классифицируют по их способности оказывать частичное стимулирующее воздействие на β-рецепторы, т. е. по наличию (ацebutалол, пиндолол, соталол и др.) или отсутствию так называемой внутренней симпатомиметической активности (ВСА). Изначально это свойство считалось достоинством, поскольку предполагалось, что оно позволит избежать такого эффекта, как брадикардия. Однако впоследствии было установлено, что наличие ВСА ассоциируется с худшими сердечно-сосудистыми исходами, в частности, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2], и напротив,

именно с антагонистическим действием БАБ связано большинство их благоприятных эффектов [3].

Необходимость поиска новых средств с β-блокирующей активностью объяснялась наличием побочных действий, в частности, повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на фоне лечения неселективными препаратами первого поколения, что ограничивало их применение у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В дальнейшем, когда были изучены метаболические эффекты БАБ, внимание стало уделяться и таким их свойствам, как влияние на липидный состав крови, метаболизм глюкозы и антиоксидантное действие. В настоящее время сформулированы следующие основные показания для назначения БАБ: все формы ИБС, артериальная гипертензия (АГ), аритмии и ХСН. Однако в рамках концепции доказательной медицины далеко не все из существующих БАБ продемонстрировали свою эффективность и безопасность в рандомизированных клинических испытаниях, и ещё меньше препаратов, которые рекомендованы мировыми кардиологическими сообществами для лечения той или иной сердечно-сосудистой патологии.

Одной из наиболее убедительных доказательных баз на сегодняшний день обладает препарат третьего поколения карведилол, являющийся неселективным БАБ с вазодилатирующими свойствами, эффекты которого изучались в целом ряде исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда, сахарным диабетом и др.

Фармакокинетика карведилола

Карведилол является липофильным препаратом, который интенсивно метаболизируется в печени. Биодоступность его относительная низкая, что объясняется эффектом первого прохождения через печень, и составляет около 25 %. При наличии печёночной недостаточности, которая часто развивается при далеко зашедших стадиях ХСН, биодоступность препарата может возрасти до 80 %. Максимальная концентрация карведилола в плазме крови отмечается спустя 1 час после перорального приёма. Период полувыведения составляет 7–10 часов. 98 % препарата экскретируется с желчью, 2 % – в неизменном виде с мочой [4].

Карведилол обладает выраженным антиангинальным, гипотензивным и вазодилатирующим действием, благодаря наличию комбинированного

Таблица 1. Локализация адренорецепторов и опосредованные ими эффекты		
Рецептор	Локализация	Эффект
α ₁	Бронхи	Бронхоспазм
	Сосуды	Спазм
	ЖКТ	Снижение моторики и тонуса
	Мочеполовая система	Сокращение миометрия и сфинктеров
	Миокард	Гипертрофия кардиомиоцитов
β ₁	Преимущественно миокард	Положительные ино-, хроно-, батмо- и дромотропные эффекты Гипертрофия кардиомиоцитов Кардиотоксичность Апоптоз кардиомиоцитов
	Почки	Повышение секреции ренина
β ₂	Бронхи	Расслабление
	Артериолы	Дилатация
	Печень	Гликогенолиз
	Поджелудочная железа	Повышение секреции инсулина
	Миокард	Гипертрофия кардиомиоцитов Положительные ино-, хроно-, батмо- и дромотропные эффекты Кардиотоксичность

β - и β_1 -блокирующего эффекта [4]. Неселективность действия на β -рецепторы, ранее рассматривавшаяся как существенный недостаток препаратов данного класса, в условиях сердечной недостаточности приобретает особенное значение. Исследования показали, что соотношение в сердце количества β_1 - и β_2 -рецепторов у здорового человека равно примерно 75 % к 25 %, при наличии ХСН изменяется в сторону увеличения плотности β_2 -рецепторов, количество которых может достигать 35–40 % [5]. В свою очередь, избыточная экспрессия β_1 - и β_2 -рецепторов, имеющая место при сердечной недостаточности, ассоциируется в моделях на животных с развитием систолической дисфункции миокарда и дилатацией камер сердца [5].

α_1 -Блокирующее действие карведилола обеспечивает эффект периферической вазодилатации, снижение артериального давления (АД), ОПСС, пред- и постнагрузки на миокард.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что карведилол также обладает и выраженным антиоксидантным действием [6–8].

β -Адреноблокаторы при лечении артериальной гипертензии

Благодаря своему влиянию на гемодинамику и, главным образом, за счёт способности снижать сердечный выброс, этот класс препаратов исторически одним из первых начал использоваться при лечении АГ, доказав свою эффективность не только в качестве гипотензивного агента, но и в плане профилактики ИБС и инсульта у больных АГ [9]. Однако по мере появления новых гипотензивных средств и данных об их сравнительной эффективности роль БАБ неоднократно пересматривалась. По результатам исследования LIFE [10], в котором оценивалась эффективность ателолола и лозартана, в группе последнего отмечено достоверное снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности (на 13 и 11 % соответственно) и инсульта (на 25 %) по сравнению с группой ателолола. Позднее в исследовании ASCOT [11], в котором проводилось сравнение эффективности двух комбинаций – «амлодипин + периндоприл» и «ателолол + тиазидный диуретик», было продемонстрировано уменьшение риска сердечно-сосудистой смертности на 24 % и инсульта на 23 % в подгруппе амлодипина и периндоприла. На основании полученных данных Британский Институт здоровья и клинического благополучия (NICE) при пересмотре рекомендаций в 2006 году исключил группу БАБ из числа гипотензивных средств первой линии [12]. Следует отметить, что по результатам позднейшего мета-анализа 2008 года, объединившего данные 12 испытаний с участием более 112 000 пациентов, терапия БАБ при сопоставимом уровне снижения АД оказалась не менее эффективной в профилактике ХСН, общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда, чем терапия другими классами гипотензивных средств, хотя и ассоциировалась с повышенным риском развития инсульта у лиц пожилого возраста [13]. Однако следует особенно подчеркнуть, что данные о сравнительной эффективности гипотензивных средств были получены при анализе исследований, где, в основном, применялся ателолол, поэтому указанные ограничения нельзя экстраполировать на препараты, имеющие вазодилатирующие свойства (карведилол и небиволол), а также высокоселективные БАБ (бисопролол и метопролол). Основываясь на этих изображениях, эксперты Европейского кардиологического общества (2007 год) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 год) пришли к выводу, что БАБ должны оставаться в числе препаратов первой линии для ле-

чения АГ. Вместе с тем, учитывая наличие у неселективных БАБ первого поколения способности провоцировать развитие атерогенных дислипидемий и нарушение метаболизма глюкозы, в рекомендательных документах вышеупомянутых кардиологических сообществ подчеркивается, что не следует назначать БАБ лицам с метаболическим синдромом, особенно в сочетании с тиазидным диуретиком.

С другой стороны, этот класс препаратов приобретает особенные преимущества при наличии, помимо АГ, сердечной недостаточности, ИБС и тахикардий [14, 15]

β -Адреноблокаторы у больных с острым коронарным синдромом

К настоящему времени продемонстрирована способность препаратов этой группы улучшать прогноз при всех видах острого коронарного синдрома (ОКС). При ОКС без подъёма сегмента ST БАБ, в частности, они снижают относительный риск прогрессирования нестабильной стенокардии в инфаркт миокарда на 13 % [16]. При ОКС с подъёмом сегмента ST доказано влияние БАБ на уменьшение зоны некроза, осложнений и выживаемость в целом у лиц, не получивших реперфузионной терапии, частоты рецидивов инфаркта миокарда у пациентов после тромболизиса, частоты жизнеугрожающих желудочковых аритмий и смертности у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству [17, 18]. Одним из главных свойств БАБ, определяющих их эффективность при ОКС, является способность уменьшать электрическую нестабильность миокарда, возникающую в моменты острой ишемии. Результаты испытаний, доказавших положительное влияние БАБ на прогноз у больных с ХСН, в т. ч. при наиболее тяжёлых её стадиях, заставили предположить возможность дополнительной пользы этого класса препаратов у больных с острым инфарктом миокарда и низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уже получающих адекватные дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Это предположение оказалось справедливым для карведилола и нашло свое подтверждение в исследовании CAPRICORN [19], согласно которому приём данного препарата ассоциировался с достоверно меньшей частотой развития нарушений ритма, в т. ч. и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, и значительной редукцией риска общей смертности и всех основных сердечно-сосудистых событий. Помимо антиаритмической активности карведилола, в суб-исследовании CAPRICORN [20] изучалась способность этого препарата оказывать влияние на ремоделирование левого желудочка, которое оценивалось при помощи параметров эхокардиографии. В анализ были включены 127 пациентов, у которых проводился динамический контроль данных параметров непосредственно перед лечением, спустя 1, 3 и 6 месяцев на фоне приёма карведилола. По результатам исследования, через 6 месяцев лечения конечный систолический объём левого желудочка в подгруппе карведилола был в среднем на 9,2 мл меньше ($p = 0,023$), а ФВ ЛЖ – на 3,9 % выше ($p = 0,015$), чем в подгруппе плацебо (рис. 1, 2). Пока трудно объяснить, какие именно механизмы лежат в основе подавления отрицательного ремоделирования миокарда на фоне приёма карведилола. Исследователи предполагают, что, помимо неселективной β -блокады, это связано и с α_1 -блокирующей способностью препарата и его вазодилатирующими свойствами, в результате чего уменьшается постнагрузка на миокард и улучшается сердечный выброс.

Рис. 1. Динамика конечного систолического объема ЛЖ на фоне лечения карведилолом

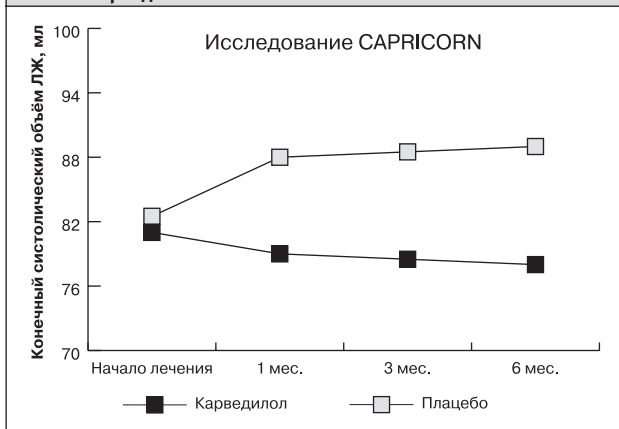
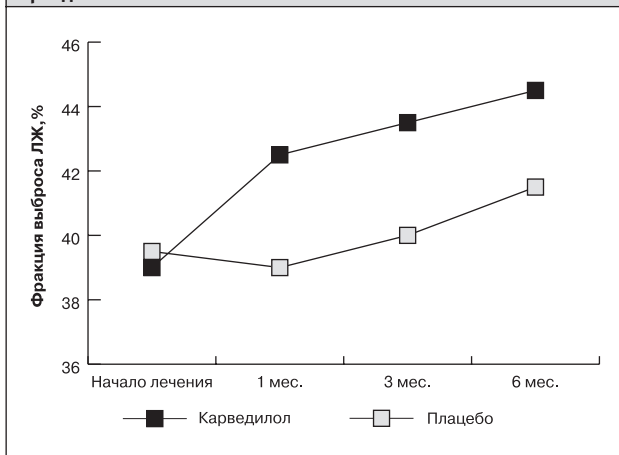


Рис. 2. Динамика фракции выброса ЛЖ на фоне лечения карведилолом



В контексте российских [21, 22], европейских [23, 24] и американских [25, 26] рекомендаций по лечению ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST β -блокаторам отводится одна из ключевых позиций благодаря их антиишемическому и противоаритмическому действию, гемодинамическим эффектам и, как следствие – положительному влиянию на выживаемость и долгосрочный прогноз (уровни доказательности – IA, B).

β -Адреноблокаторы у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Согласно мета-анализу N. Freemantle и соавт. (2000 год), БАБ способны на 24 % снижать риск смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [27]. Рекомендации приёма БАБ у больных со стабильной стенокардией, в основном, были экстраполированы из исследований, где доказана эффективность этого класса препаратов у лиц после инфаркта миокарда. Это стало возможным, поскольку более трети таких пациентов имели стенокардию напряжения в анамнезе, и БАБ продемонстрировали достоверное снижение смертности у данной категории больных [28]. Однако следует отметить, что эффективность БАБ при стабильной стенокардии без предшествующего инфаркта миокарда не была установлена в крупных плацебо-контролируемых испытаниях. Тем не менее, выраженное антиишемическое действие БАБ позволяет использовать их в качестве средств первой линии при лечении стабильной стенокардии.

У больных, перенесших инфаркт миокарда, отчетливое положительное влияние на прогноз отмечается только при лечении липофильными представителями группы без ВСА (пропранолол, карведилол, метопролол, тимолол, ацебуталол) [29], среди

Таблица 2. Рандомизированные клинические испытания с применением β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности

Исследование, год	Количество пациентов	Препарат	Снижение риска смерти, %
US Carvedilol Program, 1996	1094	Карведилол	65
ANZ, 1997	415	Карведилол	28
CIBIS-II, 1999	2647	Бисопролол	34
MERIT-HF, 2000	3991	Метопролола сулцинат	35
COPERNICUS, 2001	2284	Карведилол	35
BEST, 2002	2709	Буциндолол	10*
CAPRICORN, 2002	1959	Карведилол	23
COMET, 2003	3029	Карведилол	17**
SENIORS, 2004	2128	Небиволол	12

Примечание. * – статистически незначимый результат; ** – снижение риска смерти по сравнению с метопролола тартратом.

которых карведилол, лишённый основного недостатка неселективных БАБ первого поколения – способности увеличивать ОПСС, – следует признать одним из наиболее предпочтительных для длительного приёма препаратов. Что касается антиангинального эффекта карведилола, то он, по-видимому, сопоставим с аналогичным эффектом других БАБ. При сравнении антиишемических свойств метопролола и карведилола в небольшом двойном слепом исследовании было установлено, что на фоне приёма карведилола происходит более быстрая нормализация ЭКГ у пациентов со стабильной стенокардией после физической нагрузки [30]. Возможно этот эффект связан с α_1 -блокирующими свойствами препарата, обеспечивающими вазодилатацию коронарных артерий.

Согласно отечественным и международным рекомендациям, назначение БАБ показано больным стабильными формами ИБС с целью улучшения выживаемости (уровень доказательности IA при наличии инфаркта миокарда в анамнезе [2, 31]), вторичной профилактики инфаркта миокарда (уровень доказательности IB при наличии и IIaC – при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе [32]) а также контроля симптомов стенокардии (уровень доказательности IA [2, 32]).

β -Адреноблокаторы при лечении хронической сердечной недостаточности

Активация симпатико-адреналовой системы при ХСН является компенсаторным механизмом, обеспечивающим дополнительную стимуляцию миокарда посредством повышенного синтеза катехоламинов. Подавление этого механизма компенсации долгое время считалось неоправданным, а сердечная недостаточность – противопоказанием для назначения БАБ. Однако дальнейшее изучение нейрогуморальных процессов, лежащих в основе патогенеза ХСН, заставило предположить обоснованность применения данного класса препаратов при сердечной недостаточности любой этиологии, а в последующем клиническая эффективность БАБ была подтверждена в ходе многочисленных испытаний (табл. 2). Убедительные доказательства положительного влияния БАБ на выживаемость больных с ХСН позволили экспертам Европейского общества кардиологов определить этот класс препаратов как один из основных для лечения сердечной недостаточности при пересмотре рекомендаций в 2001 году.

Положительное влияние БАБ при ХСН, помимо их антиишемического и антиаритмического эффекта, достигается с помощью подавления отрицательного ремоделирования левого желудочка, опосредованного стимуляцией β -адренергических рецепторов миокарда, а в некоторых случаях – и феноменом обратного ремоделирования миокарда.

Вместе с тем, фармакологическая неоднородность действия различных БАБ не позволяет проецировать положительные эффекты отдельных препаратов на всю группу в целом. В частности, в исследовании BEST БАБ третьего поколения бучиндолол не оказал статистически значимого положительного влияния на выживаемость больных с ХСН по сравнению с плацебо [33]. Кроме того, обращает на себя внимание вариабельность действия некоторых БАБ у различных подгрупп пациентов в рамках одного и того же исследования. Так, по данным двух испытаний программы CIBIS, бисопролол продемонстрировал противоречивые результаты по влиянию на исходы ХСН различной этиологии (по данным CIBIS-I препарат обладал меньшей эффективностью при ишемической этиологии ХСН в сравнении с неишемической; в CIBIS-II получены обратные результаты) [34, 35], бучиндолол в исследовании BEST ассоциировался с увеличением смертности у лиц негроидной расы [33], метопролола сукцинат по результатам MERIT-HF обладал меньшей эффективностью при ишемической этиологии ХСН, наличие в анамнезе инфаркта миокарда и сахарного диабета [36].

Особого внимания заслуживает исследование SENIORS, посвящённое оценке эффективности небиволола у больных пожилого и старческого возраста с ХСН, вне зависимости от ФВ ЛЖ [37]. В испытании приняли участие 2 128 пациентов, средний возраст которых составлял $76,0 \pm 4,7$ года. Почти треть участников исследования имели сохранённую ФВ ЛЖ. Период наблюдения длился в среднем 21 ± 9 месяцев. Конечными точками исследования являлись общая и сердечно-сосудистая смертность, повторные госпитализации, а также их комбинации. Согласно полученным результатам, небиволол не показал статистически значимых отличий от плацебо по влиянию на смертность, хотя и продемонстрировал небольшое недостоверное (16 %) снижение суммы риска госпитализаций и смерти. Однако результат SENIORS достаточно трудно сопоставлять с результатами других испытаний вследствие особенностей контингента больных, включённых в исследование (и в первую очередь – в силу более пожилого возраста пациентов), отсутствия такого критерия включения, как снижение ФВ ЛЖ менее 40 %, и весьма длительного периода наблюдения.

Мета-анализ 18 испытаний показал, что использование таких БАБ, как метопролола сукцинат, би-

сопролол, карведилол и небиволол, ассоциируется с 32 % редуцией общей смертности [38], что позволило европейским экспертам включить указанные препараты в число рекомендованных при лечении ХСН [39]. Однако отношение к небивололу остаётся неоднозначным: Американской кардиологической ассоциацией и Американской коллегией кардиологов его эффективность не считается доказанной [40].

Использование карведилола при ХСН стартовало в рамках четырёх плацебо-контролируемых испытаний USCP [41–44], завершённых досрочно ввиду явного превосходства карведилола по влиянию на выживаемость (кумулятивное снижение риска смерти на 65 % независимо от этиологии ХСН, $p < 0,0001$). Исследование COPENICUS [45], оценивавшее эффекты карведилола у наиболее тяжёлой подгруппы пациентов с ХСН и снижением ФВ ЛЖ менее 25 %, также убедительно продемонстрировало высокую эффективность препарата по уменьшению риска смерти на 35 % по сравнению с плацебо.

Ответ на вопрос, какой из препаратов является оптимальным при ХСН, пока остаётся неясным, поскольку требует прямого сравнения БАБ в рандомизированных клинических испытаниях. В этой связи особенный интерес представляет исследование COMET [46], в котором сравнивалась эффективность карведилола и метопролола тартрата. В испытании приняли участие 3029 пациентов с ХСН II–IV функциональных классов по NYHA и ФВ ЛЖ ≤ 35 %. Пациенты были рандомизированы на две подгруппы, сопоставимых по возрасту и полу, из которых 1 511 получали карведилол, 1 518 – метопролола тартрат. Согласно протоколу исследования, дозы указанных β -блокаторов титровались до достижения целевых – 50 мг в сутки для карведилола и 100 мг в сутки для метопролола. Первичные конечные точки включали в себя смерть по любой причине, а также её комбинацию с госпитализацией по любой причине. Вторичными конечными точками являлись такие события, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, а также их сочетания. Период наблюдения составил в среднем 58 месяцев. По результатам исследования, наступление конечных точек было зарегистрировано у 584 больных в группе карведилола против 667 больных в группе метопролола (отношение рисков [ОР] 0,85; $p = 0,0038$). Карведилол в сравнении с метопроло-

Информация о препарате

КАРВЕДИГАММА (Woerwag Pharma, Германия)

Карведилол

Таблетки п.о. 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25,0 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (в монотерапии и комбинации с диуретиками); хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приёма пищи.

При артериальной гипертензии: начальная доза составляет 6,25–12,5 мг 1 раз в сутки в первые два дня лечения, затем по 25 мг 1 раз в сутки. При недостаточности гипотензивного эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки (возможно разделённая на 2 приёма).

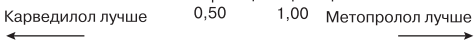
При стенокардии: начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые два дня лечения, затем по 25 мг 2 раза в сутки. При недостаточности антиангинального эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная

суточная доза препарата составляет 100 мг в сутки, разделённая на 2 приёма.

При хронической сердечной недостаточности: дозу подбирают индивидуально, под тщательным наблюдением врача. Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем – до 12,5 мг 2 раза в сутки, потом – до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной, которая хорошо переносится больным. У пациентов с массой тела менее 85 кг целевая доза составляет 50 мг в день; у пациентов с массой тела более 85 кг целевая доза – 75–100 мг в сутки. Если лечение прерывается более чем на 2 недели, то его возобновление начинают с дозы 3,125 мг 2 раза в день, с последующим увеличением дозы.

Разделы: Фармакологическое действие, Побочное действие, Противопоказания, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, С осторожностью, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 3. Сравнительная частота некоторых неблагоприятных исходов на фоне лечения карведилолом и метопрололом

Исследование COMET				
		Карведилол	Метопролол	ОР
Фатальный ИМ		21/1511	36/1518	0,57
Любой ИМ		69/1511	94/1518	0,71
Фатальный инсульт		13/1511	38/1518	0,33
Нестабильная стенокардия		56/1511	77/1518	0,71
Общая смертность		512/1511	600/1518	0,83
Сердечно-сосудистая смертность		438/1511	534/1518	0,80
				

лом продемонстрировал большую эффективность в предотвращении всех основных сердечно-сосудистых событий, а именно: снижение риска кардиоваскулярной смерти на 20 % ($p = 0,0004$), инфаркта миокарда на 29 % ($p = 0,033$), в т. ч. фатального – на 43 % ($p = 0,041$), нестабильной стенокардии на 29 % ($p = 0,049$) и фатального инсульта на 67 % ($p = 0,0006$) (рис. 3). Частота наступления комбинированных конечных точек в подгруппе карведилола также была существенно ниже.

Исследователи связывали превосходство карведилола с его специфическим фармакологическим профилем и большей антиишемической активностью по сравнению с β_1 -селективным действием

метопролола и предположили, что карведилол может стать препаратом выбора у пациентов с ХСН.

Подводя итог сказанному, назначение таких БАБ, как метопролола сульфат, бисопролол и карведилол (по европейским рекомендациям – также и небиволол), абсолютно показано пациентам с симптомами ХСН и сниженной ФВ ЛЖ независимо от её этиологии (уровень доказательности IA) [39, 40].

Метаболические эффекты β -адреноблокаторов

Хорошо известно неблагоприятное влияние неселективных БАБ на углеводный и липидный обмен, связанное с блокадой β_2 -рецепторов и повышением ОПСС. Следствием является нарушение метаболизма глюкозы, предрасполагающее к гипогликемическим состояниям, снижение чувствительности тканей к инсулину и, в некоторых случаях, торможение выработки инсулина поджелудочной железой, а также повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности. В меньшей степени эти побочные эффекты выражены у β_1 -селективных препаратов, однако в ряде случаев при использовании высоких дозировок лекарственных средств селективность утрачивается. В настоящее время при нарушениях углеводного и липидного обмена считается безопасным применение таких препаратов, как бисопролол и метопролола сульфат, благодаря их высокой β_1 -селективности, а также небиволола и карведилола, благодаря вазодилатирующему эффекту и, в случае карведилола – способности повышать чувствительность тканей к инсулину [47, 50]. Однако данные клинических испытаний, напрямую сравнивавшие профили эффективности и безопасности указанных БАБ, позволяют сделать

Карведигамма®

неселективный бета и альфа 1- блокатор

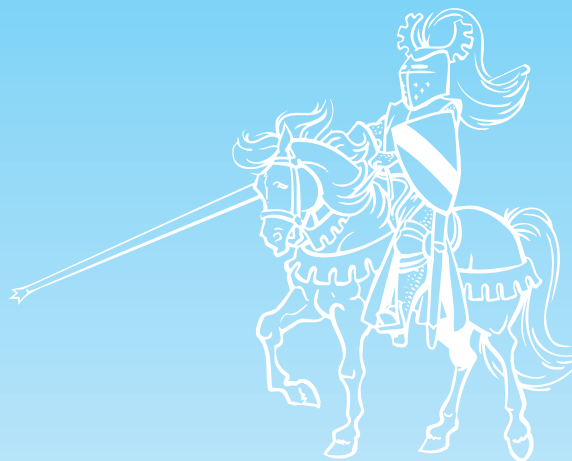
**Двойная
БЛОКАДА-
Двойная
ЗАЩИТА!**

БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ

$\beta + \alpha 1$

подавляет активность
ренин-ангиотензин-
альдостероновой
системы

снижает
периферическую
резистентность
сосудов



Карведигамма®

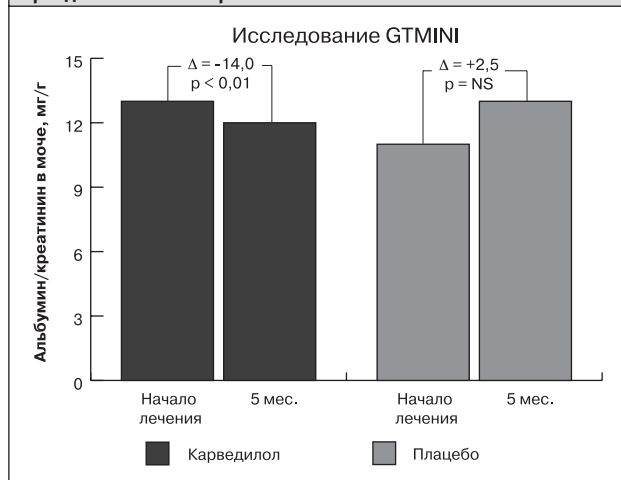
карведигамма®



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Рис. 4. Динамика микроальбуминурии на фоне лечения карведилолом и метопрололом



вывод о наличии неблагоприятных метаболических эффектов даже у препаратов с высокой β_1 -селективностью. В частности, одно из последних исследований, в котором сравнивались метаболические эффекты карведилола и метопролола у больных с АГ, не имеющих нарушений углеводного и липидного обмена, продемонстрировало повышение уровня триглицеридов, инсулина и С-пептида на фоне приёма метопролола, при отсутствии подобных эффектов у карведилола [48].

Особого внимания заслуживает исследование GEMINI с участием 1 235 пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию ингибиторами АПФ и рандомизированных на подгруппы лечения карведилолом и метопрололом тартратом. По данным этого испытания, терапия карведилолом сопровождалась статистически достоверным снижением уровня общего холестерина (в среднем на 2,9 %, $p < 0,001$), триглицеридов (в среднем на 9,8 %, $p < 0,001$), а также холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности по сравнению с терапией метопрололом, на фоне приёма которого все эти показатели, напротив, повышались. К концу исследования значительно больший процент пациентов, получавших метопролола тартрат, были вынуждены начать терапию статинами либо увеличить дозу принимаемого статина (32 % против 11 % в подгруппе карведилола, $p = 0,04$) [49].

По результатам этого же испытания, было установлено и такое свойство карведилола, как способность уменьшать микроальбуминурию у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа – эффект, независимый от действия ингибиторов АПФ, которые получали абсолютное большинство участников исследования. По сравнению с подгруппой метопролола, в подгруппе карведилола отмечалась 16 % редукция степени микроальбуминурии к концу 5-месячного периода наблюдения ($p = 0,003$), а также 47 % снижение риска развития микроальбуминурии при её отсутствии на момент включения в исследование ($p = 0,03$) (рис. 4). Этот эффект не зависел от частоты достижения целевого уровня АД, которая была одинаковой в обеих подгруппах. Трудно объяснить этот эффект и α_1 -блокирующим действием карведилола – свойством, которое, помимо β -неселективности, отличает этот препарат от метопролола. Авторы исследования предполагают, что нефропротективное действие карведилола при сахарном диабете связано с его антиоксидантной активностью [50]. Антиоксидантные свойства карведилола, не обнаруженные у других β_1 -блокаторов, были подтверждены ранее серией исследований [6–8].

Применение β -адреноблокаторов в реальной клинической практике

Несмотря на данные доказательной медицины, учитываемые в т. ч. при составлении практических рекомендаций, в реальной клинической практике частота назначения БАБ сердечно-сосудистым больным остаётся относительно низкой, если сравнивать её с частотой наличия показаний для этого класса препаратов. В частности, по данным исследования S. Viskin и соавт., к моменту выписки из стационара БАБ при отсутствии противопоказаний получали лишь 58 % пациентов с острым инфарктом миокарда [51]. Основные причины, по которым врачи отказываются от назначения БАБ, связаны с возможным развитием неблагоприятных метаболических эффектов последних, а также наличием клинических обстоятельств, рассцениваемых как абсолютные или относительные противопоказания. Ещё реже отмечается процент достижения рекомендованных целевых доз БАБ и/или целевой частоты сердечных сокращений в покое. Зачастую назначаются препараты, эффективность которых не была установлена. Так, например, в России одним из наиболее популярных препаратов продолжает оставаться пропранолол, несмотря на его очевидные недостатки по сравнению с БАБ второго и третьего поколения.

Сложившуюся ситуацию можно объяснить и сравнительно высокой ценой на оригинальные препараты, рекомендованные к применению при сердечно-сосудистых заболеваниях. Отчасти эта проблема может быть решена путём назначения генериков, цена на которые, как правило, оказывается более доступной. В настоящее время в России зарегистрировано 12 генериков оригинального препарата карведилола, однако фармакологические свойства некоторых генериков могут отличаться от характеристик, декларированных компаниями-производителями оригинальных препаратов.

Заключение

Учитывая широкий спектр доступных на сегодняшний день БАБ, выбор между ними может казаться весьма непростым, но вместе с тем необходимо помнить, что лишь немногие из них доказали свою эффективность в рандомизированных клинических испытаниях. Одним из таких препаратов является карведилол, неселективный БАБ третьего поколения с вазодилатирующей активностью. От других неселективных препаратов его отличает способность снижать ОПСС, пред- и постнагрузку на миокард, а с α_1 -блокирующим эффектом связаны и такие свойства препарата, как выраженное антиангинальное действие, способность повышать чувствительность тканей к инсулину и положительное влияние на липидный состав крови. Кроме этого, карведилол обладает доказанным антиоксидантным эффектом, что, учитывая значительную роль окислительного стресса в патогенезе атеросклероза и его осложнений, является несомненным достоинством препарата. Карведилол зарекомендовал себя как высокоэффективное средство при лечении всех форм ИБС, ХСН и АГ, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии для лечения данных сердечно-сосудистых заболеваний.

Статья подготовлена при поддержке компании «Вёрваг Фарма» (Германия).

Литература

1. Kirkwood F. Adams, Jr., MD, Chair, Kenneth L. Baughman, MD Marvin A. Konstam, MD, et al. Heart Failure Society Guidelines: A Model of Consensus and Excellence // Pharmacotherapy. 2000; 20: 5.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The task force on the management of stable angina pectoris European Society of Cardiology, 2006.

3. Jaekyu Shin, Pharm.D., Julie A. Johnson, Pharm.D. Pharmacogenetics of Beta-Blockers // *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 6: 874–887.
4. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Москва, издательство «Литерра», 2005.
5. Michael R. Bristow I-Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure // *Circulation* 2000; 101: 558–569.
6. Carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidant properties, protects against glycerol-induced acute renal failure // *Am J Nephrol*. 2003; 23: 415–421.
7. Calo LA, Semplicini A, Davis PA. Antioxidant and anti-inflammatory effect of carvedilol in mononuclear cells of hypertensive patients // *Am J Med*. 2005; 118: 201–202.
8. Kazufumi Nakamura, Kengo Kusano, Yoichi Nakamura, et al. Carvedilol Decreases Elevated Oxidative Stress in Human Failing Myocardium // *Circulation*. 2002; 105: 2867–2871.
9. Национальный центр медицинской статистики NCHS-NHLB, США.
10. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002; 359: 995–1003.
11. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; Sep 10–16; 366: 9489: 895–906.
12. Management of Hypertension in adults in primary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
13. Bangalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol*. September 23, 2008; 52: 1062–72.
14. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society Cardiology.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, 3 пересмотр. Рабочая группа Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2008; 7: 6: Приложение 2.
16. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification // *JAMA*. 1988; 260: 2259–2263.
17. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Antman et al. 2004. ACC/AHA Practice Guidelines.
18. Ellis K, Tcheng JE, Sapp S, Topol EJ, Lincoff AM. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the Epic, Epilog, Epistent, Capture and Rapport trials // *J Interv Cardiol*. 2003; 16: 299–305.
19. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet* 2001; 357: 9266: 1385–1390.
20. Robert N. Doughty, Gillian A. Whalley, Helen A. Walsh, et al. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction: The CAPRICORN Echo Substudy // *Circulation*. 2004; 109: 201–206.
21. Рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без стойкой элевации сегмента ST/ Всероссийское научное общество кардиологов, 2006.
22. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007.
23. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology, 2007.
24. Management of acute myocardial infarction in patients with persistent ST-segment elevation. The Task Force of the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology.
25. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction, 2007.
26. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update).
27. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, Hobbs F.D. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation // *Prog Cardiovasc Dis*. 2000; 44: 243–250.
28. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients // *Eur Heart J*. 1988; 9: 8–16.
29. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers // *Prog Cardiovasc Dis*. 2004; Jul–Aug; 47: 1: 11–33.
30. van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E, Holtbrügge W, König S, Grif-fiths M, Lahiri A. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris // *Am J Cardiol*. 1999 Mar 1; 83: 5: 643–9.
31. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Всероссийское научное общество кардиологов, 2008.
32. ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina.
33. A Trial of the Beta-Blocker Bucindolol in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators // *N Engl J Med*. 2001; 344: 22: 31.
34. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure // *Circulation*. 1994; 90: 1765–1773.
35. CIBIS-II Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. 1999; 353: 9146: 9–13.
36. Ake Hjalmarson, MD, PhD, Sidney Goldstein, MD, Bjorn Fagerberg, MD, PhD, et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *JAMA*. March 8; 2000; 283: 10.
37. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur Heart J*. 2005; 26: 215–225.
38. Philippe Lechat, Milton Packer, Stephan Chalon, Michel Cucherat, Tarek Arab and Jean-Pierre Boissel. Clinical Effects of I-Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials // *Circulation*. 1998; 98: 1184–1191.
39. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic hear failure (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic hear failure of the European Society of Cardiology.
40. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults.
41. Bristow M, Gibert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure // *Circulation*. 1996; 94: 2807–2816.
42. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group // *J Card Fail*. 1997; 3: 173–39.
43. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure // *Circulation*. 1996; 94: 2800–06.
44. Milton Packer, Wilson S. Colucci, Jonathan D. Sackner-Bernstein, Chang-seng Liang, David A. Goldscher, Israel Freeman, Marrick L. Kukin, Vithal Kinhal, James E. Udelson, Marc Klapholz, Stephen S. Gottlieb, David Pearle, Robert J. Cody, John J. Gregory, Nikki E. Kantrowitz, Thierry H. LeJemtel, Sarah T. Young, Mary Ann Lukas, and Neil H. Shusterman Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effects of Carvedilol in Patients With Moderate to Severe Heart Failure: The PRECISE Trial // *Circulation*. Dec 1996; 94: 2793–2799.
45. Milton Packer, Michael B. Fowler, Ellen B. Roecker et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study // *Circulation*. 2002; 106: 2194–2199.
46. Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleland J.G. F. et al. Carvedilol Protects Better Against Vascular Events Than Metoprolol in Heart Failure. Results From COMET // *J Am Coll Cardiol*. March 6, 2007; 49: 963–71.
47. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Москва, 2009.
48. Fonarow G.C., Deedwania P., Fonseca V. et al. Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial // *J Am Soc Hypertens*. 2009 May–Jun; 3: 3: 210–20.
49. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients // *Diabetes Obes Metab*. 2009 Mar; 11: 3: 234–8.
50. George L. Bakris, Vivian Fonseca, Richard E. Katholi, et al. Differential Effects of I-Blockers on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes // *Hypertension*. 2005; 46: 1309–1315.
51. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice // *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 1327–1332.