

Современные позиции β -адреноблокаторов в терапии ишемической болезни сердца. В помощь практическому врачу

И.А. Либов^{1*}, Ю.Н. Моисеева², А.Р. Гайнуллина¹

¹ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования; ²Городская клиническая больница им. С.П. Боткина. Москва, Россия

Current position of beta-adrenoblockers in coronary heart disease management: information for clinicians

I.A. Libov^{1*}, Yu.N. Moiseeva², A.R. Gaynullina¹

¹Russian Medical Academy of Post-Diploma Education; ²S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital. Moscow, Russia

β -адреноблокаторы (β -АБ) — одни из наиболее часто назначаемых медикаментозных средств при лечении ИБС. Обсуждается выбор β -АБ и место препаратов этого класса в оптимальных схемах лечения больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, β -адреноблокаторы, антиаритмический эффект.

Beta-adrenoblockers (BAB) are widely used in coronary heart disease (CHD) management. The choice of specific BAB and their place in optimal schemes for CHD treatment are discussed.

Key words: Coronary heart disease, beta-adrenoblockers, antiarrhythmic effect.

Выбор терапии в практической деятельности врача представляет большие трудности, несмотря на наличие европейских и национальных рекомендаций по лечению ишемической болезни сердца (ИБС). Улучшение результатов лечения во многом связано с использованием в практической работе данных исследований доказательной медицины. Наличие в рекомендациях общих принципов лечения и указание классов лекарственных препаратов без конкретных схем приводит к назначению медикаментозных средств, не всегда имеющих доказательную базу.

После конгресса в Барселоне в 2006г, в рекомендациях по лечению ИБС β -адреноблокаторы (β -АБ) вынесены на первое место среди антиангинальных и антиишемических препаратов. При этом β -АБ настолько разнородны, что существует целый ряд их классификаций: по селективности к β_1 -адренорецепторам, гидро- или липофильности, наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности (ВСА), продолжительности эффекта, выраженности антиаритмического действия и т.д.

На рисунке 1 представлены результаты мета-анализа эффективности β -АБ по снижению смертности у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Несмотря на наличие “класс-эффекта”, β -АБ без ВСА снижают смертность в большей степени, чем препараты с ВСА. Это указывает на более предпочтительное использование именно этих лекарственных средств. К β -АБ без ВСА относятся: метопролол сульфат, карведилол, небиволол, бетаксолол и др.

Разделение β -АБ по гидро- и липофильности также имеет практическое значение. По мнению экспертов, липофильные β -АБ, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают более выраженное органопротективное действие, чем гидрофильные. Возможно, именно с этим связана низкая эффективность атенолола, относящегося к гидрофильной группе, в целом ряде исследований. К липофильным β -АБ относятся метопролол, бетаксолол, небиволол, пропранолол.

Одним из главных аргументов “противников” широкого использования β -АБ в кардиологической

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: igor.libov@mail.ru

Тел.: (499) 728–81–97

[*] Либов И.А. (*контактное лицо) — доцент кафедры терапии и подростковой медицины; [1] Гайнуллина А.Р. — клинический ординатор кафедры;

[2] Моисеева Ю.Н. — врач-кардиолог.

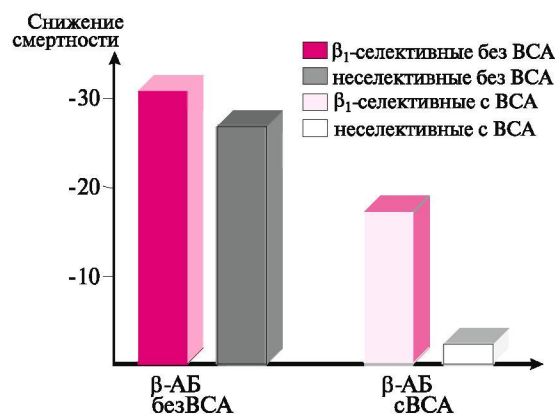


Рис. 1 Вторичная профилактика ИМ: эффект различных групп β -АБ.

практике является их “отрицательный” метаболический эффект. У больных, имеющих наряду с ИБС нарушения липидного и углеводного обменов, в ряде случаев на фоне лечения β -АБ ухудшаются биохимические показатели. Поэтому в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2007 по лечению больных артериальной гипертензией, указано, что β -АБ среди данной группы пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом или нарушенной толерантностью к глюкозе не являются средством выбора в отличие от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА). Основанием для такого заключения послужили мета-анализы исследований, в которых преимущественно использовались “старые” β -АБ и, особенно, атенолол. В то же время известно, что метопролола сукцинат (Беталок®ЗОК, АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) четко доказал свое антиатеросклеротическое действие. В исследовании BCAPS (Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study) [1], целью которого явилась оценка влияния

метопролола сукцината и флувастатина на толщину комплекса интима-медия (ТИМ) сонных артерий (СА) у 793 пациентов с атеросклеротической бляшкой (АБ) в правой СА, без признаков ее значимой окклюзии. Было показано, что метопролола сукцинат в небольшой дозе 25 мг/сут. вызывал статистически значимое уменьшение прогрессирования ТИМ. В этом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, продолжительностью 36 мес., был выявлен положительный антиатеросклеротический эффект метопролола сукцината.

Можно ли этот положительный эффект объяснить применением небольшой дозы, или он характерен для данного β -АБ? Косвенно ответить на этот вопрос могут результаты другого исследования ELVA (Effect of Long-term Treatment of Metoprolol CR/XL on Surrogate Variables for Atherosclerotic Disease) [2], где оценивали антиатеросклеротический эффект метопролола сукцината в дозе 100 мг/сут. в дополнение к гиполипидемической терапии у пациентов с дислипидемией (ДЛП). Метопролола сукцинат значительно замедлял нарастание толщины ТИМ СА по сравнению с плацебо — 0,01 мм vs 0,08 мм за год, соответственно. Уровень общего холестерина (ОХС) был снижен в обеих группах до сопоставимых значений.

Отсутствие отрицательного действия на показатели липидного обмена продемонстрировано и на фоне использования других современных β -АБ. Высокий процент больных ИБС с ДЛП, а, значит, повышение риска поражения других сосудистых бассейнов при наличии поражения хотя бы одного, диктует необходимость использования при ИБС β -АБ с максимально выраженным антиатеросклеротическим действием.

Еще сложнее ситуация в лечении сердечной недостаточности (СН) у больных ИБС. Наличие

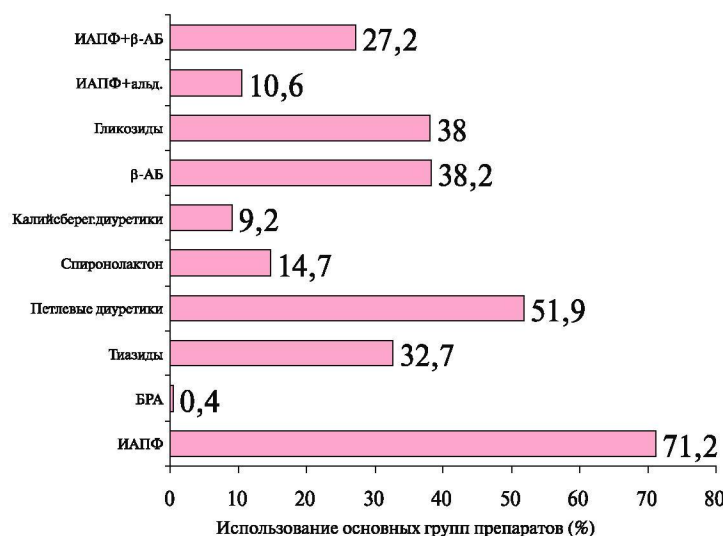


Рис. 2 Использование основных классов лекарственных средств при лечении ХСН по данным Российской части исследования IMPROVEMENT [3].

	Плацебо [n=2497] n ¹	Розувастатин [n=2514] n ¹	ОШ	95%ДИ	p
Первичная конечная точка (СС смерть, нефатальные ИМ или МИ)	732 (12,3)	692(11,4)	0,92	0,83-1,02	0,12
СС смерти	487	488			
ВС	284	284			
Прогрессирование СН	161				
ИМ	8		9		
МИ [†]	11		14		
ТЭЛА	7		1		
Острая аневризма	5		0		
Другие причины	15		19		
Нефатальный ИМ	141		115		
Нефатальный МИ	104		89		

Примечание: ¹ Частота распространения событий на 100 пациенто-лет периода наблюдения. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. СС - сердечно-сосудистая; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

Рис. 3 Сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и МИ в исследовании CORONA [4]. Количество пациентов, достигших какого-либо компонента первичной конечной точки

в европейских рекомендациях только четырех β-АБ — карведилола, бисопролола, метопролола сукцината и небиволола, показывает отсутствие “класс-эффекта” и необходимость использования у этой категории больных именно указанных средств.

Результаты Российской части исследования IMPROVEMENT HF (Improvement Program in Evaluation and Management of Heart Failure)[3] показали, что, несмотря на относительно высокий процент применения β-АБ у данной группы больных (рисунок 2), рекомендуемые средства используются относительно редко. Чаще всего врачи-терапевты поликлиник назначали пропранолол (36,9 %) и гидрофильный кардиоселективный препарат атенолол (57,0 %). На остальные β-АБ пришлось лишь 5,1 % больных с СН, из них 3,6 % — на метопролол.

Другим очень важным моментом в лечении хронической СН (ХСН) на фоне ИБС является антиаритмическая эффективность β-АБ. Несколько последних исследований, таких как CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) [4], GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico — Heart Failure) [5] показали, что в этой “когорте” больных наиболее частой причиной летального исхода является внезапная смерть (ВС). В исследовании CORONA (рисунок 3) анализ структуры смертности в группе больных с СН показал, что среди 5011 пациентов случаи смерти от ИМ и инсульта (МИ) зарегистрированы у 40 из них, а ВС — фатальные нарушения ритма, как причина летального исхода, зарегистрирована у 568 больных, что в ~ 15 раз больше. Поэтому, даже статистически значимое уменьшение количества случаев ИМ и МИ в группе, леченых розувастатином, не привело к достоверному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности. Обращает на себя внимание, что только у метопролола сукцината в качестве официального пока-

зания в аннотации присутствуют различные нарушения ритма. Практический опыт показывает, что при наличии ХСН у больных ИБС в сочетании с нарушениями ритма метопролола сукцинат может иметь определенные преимущества и, несмотря на отсутствие крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, сравнивающих антиаритмическое действие β-АБ, может быть рекомендован как один из препаратов “первой линии”.

В исследовании COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) [6] у 3029 больных с СН II-IV функциональных классов (ФК) и фракцией выброса (ФВ) ≤35 % или размером левого желудочка (ЛЖ) >60 мм, β-АБ добавляли к плановой терапии ИАПФ и диуретиками. Исследование, продолжавшееся 4,5 года, показало преимущество использования карведилола при титровании дозы от 6,25 до 25 мг/сут. над метопролола тартратом. Смертность от сердечно-сосудистых причин в группе карведилола составила 29 %, а метопролола тартрата 35 % (p=0,0004). Результаты этого исследования указывают на необходимость использования метопролола сукцината, а не тартрата, чей эффект у данной категории больных значительно хуже.

В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Study in Heart Failure) [7], где оценивался эффект метопролола сукцината при добавлении его к стандартной терапии у 3991 больного с застойной СН II-IV ФК по NYHA и ФВ ≤ 40 %, было показано достоверное снижение смертности от всех причин на 34 % (p<0,00009), сердечно-сосудистой смертности на 38 % (p<0,00003). При этом основной вклад в уменьшение сердечно-сосудистой смертности внесло высоко достоверное снижение количества случаев ВС на 41 %. Исследование было остановлено досрочно в связи со статистически значимым снижением конечных точек уже через 1 год наблюдения.

Антиаритмический эффект метопролола касается и больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании METAFER (Metoprolol in Atrial Fibrillation: Effect in preventing Relapse) [8] было получено достоверное уменьшение количества рецидивов мерцательной аритмии на фоне приема метопролола сукцината.

Уменьшение случаев ВС у больных ИМ, начиная с острого периода (11–18 дней) и на протяжении последующих 3 лет лечения метопрололом, отмечено в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial) [9]. Это снижение было статистически высоко достоверным и нарастало в процессе наблюдения.

Создается впечатление, что антиаритмический эффект значительно более выражен у метопролола сукцината, чем у метопролола тартрата. В открытом рандомизированном исследовании SSSD (Spanish Study of Sudden Death) [10], где сравнивался антиаритмический эффект амиодарона и метопролола тартрата, только на фоне лечения амиодароном получено уменьшение смертности от эктопических аритмий. При этом снижение общей смертности по сравнению с плацебо было в группе амиодарона недостоверно, а смертность в группе метопролола тартрата была достоверно выше.

Важно отметить возможность сочетанного применения амиодарона (как одного из лучших представителей III класса антиаритмических средств) с β -АБ. Одним из основных маркеров проаритмического эффекта антиаритмиков является удлинение электрической систолы ЛЖ (QT-интервал) более чем на 10 % по сравнению с должной величиной или $> 0,45$ с. β -АБ уменьшают величину QT интервала и проаритмический эффект амиодарона. Аналогичные амиодарону отрицательный хронотропный – уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дромотропный – влияние на атриовентрикулярную проводимость, эффекты β -АБ требуют тщательного контроля за ЧСС и продолжительностью PR-интервала на электрокардиограмме.

Высокая эффективность и широкое применение β -АБ в кардиологии на протяжении многих лет привели к уменьшению в последние годы количества международных исследований этих препаратов. Поэтому нередко в мета-анализах используются результаты исследований, проведенных много лет назад и не с лучшими современными β -АБ, что и послужило поводом к обсуждению этой проблемы.

Литература

1. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study. *Circulation* 2001; 103: 1721–6.
2. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia. A 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572–7.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. *Cons med* 2001; 3(2): 65–72.
4. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
5. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–9.
6. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
7. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Study in Heart Failure. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA* 2000; 283: 1295–302.
8. Kuehlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1998; 98(Suppl I): I-633.
9. Olsson G, Rehnkvist N. Reduction in nonfatal reinfarctions in patients with a history of hypertension by chronic postinfarction treatment with metoprolol. *Acta Med Scand* 1986; 220: 33–8.
10. Navarro-López F, Cosin J, Marrugat JB, et al. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1243–8.

Поступила 27/01–2009