ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава, Москва

Выбор бета-адреноблокатора у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей патологией

Д.м.н. Н.А. ДЖАИАНИ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

По данным отечественных исследований ЭПОХА и ЭПОХА-О-ХСН установлено, что у 11 млн пациентов имеются признаки ХСН, из них у 3,4 млн клиническая картина заболевания соответствует III–IV функциональному классу (ФК) по Нью-Йоркской классификации [1]. Прогноз у больных с данной патологией сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих злокачественной онкологической патологией. Поэтому улучшение показателя выживаемости относится к одному из важнейших направлений в терапии ХСН.

Бета-адреноблокаторы (ББ) – одна из групп препаратов, которые приводят к уменьшению смертности как от всех, так и от сердечно-сосудистых причин, снижению потребности в госпитализациях, уменьшению выраженности клинических проявлений ХСН, улучшению функционального статуса и качества жизни больных. В настоящее время необходимость использования ББ у больных ХСН подтверждена результатами огромного числа рандомизированных клинических исследований. Благоприятное влияние ББ при лечении пациентов с ХСН можно объяснить нейромодулирующим действием и снижением активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, снижением энергетических потребностей миокарда, включением в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращением развития аритмий.

Более 20 лет наблюдений и около 20 тысяч пациентов в более чем 30 многоцентровых рандомизированных исследованиях подтвердили эффективность препаратов группы ББ в снижении смертности у больных ХСН любой этиологии. К представителям класса ББ, подтвердившим свою эффективность, относятся: бисопролола фумарат, метопролола сукцинат, карведилол и небиволол [2]. Основной доказательной базой, допускающей возможность применения этих ББ, являются результаты исследований MERIT-HF, CIBIC II, COPERNICUS, SENIORS.

Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование COPERNICUS включало 2289 больных с ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 25%, 1156 из которых получали карведилол в начальной дозе 3,125 мг 2 раза в сутки, с последующей титрацией до 25 мг 2 раза в сутки. Результаты показали высокодостоверное снижение общей смертности на 35% (p = 0,00014) [3]. При этом использование карведилола у больных с первого дня лечения было таким же эффективным, как и при длительной терапии, что определило целесообразность раннего применения ББ даже у пациентов с тяжелым клиническим течением заболевания.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [4, 5], изучавшее эффективность метопролола сукцината (начальная доза 12,5–25 мг/сут с титрованием до 100–200 мг/сут) у 3991 пациента с ХСН II–IV ФК по классификации NYHA и ФВЛЖ менее 40%, было прекращено досрочно в связи с тем, что в группе активной терапии смертность оказалась значительно ниже, чем в группе плацебо: в группе метопролола сукцината риск общей смертности снизился на 34% (p = 0,0062). Единая конечная точка «общая смертность / госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности» уменьшилась на 31% (p < 0,0001), а «сердечная смерть / нефатальный ИМ» – на 45% (p < 0,0001). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или сахарного диабета (СД). Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных ХСН III и IV ФК по сравнению с больными ХСН II ФК по NYHA.

Исследование CIBIS II, в которое были включены 2647 пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA и ФВЛЖ менее 35%, 1327 из кото-

рых получали бисопролол (Конкор) с постепенным повышением дозы с 1,25 мг до 10 мг/сут, также завершено досрочно в связи с выявлением статистически достоверного снижения риска общей смертности на 34% (p = 0,0001) [6]. При этом риск внезапной смерти снизился на 45%, а риск госпитализации – на 15%. У пациентов старших возрастных групп, больных с сопутствующим СД, хронической почечной недостаточностью, получавших лечение по поводу сопутствующих заболеваний, были получены те же результаты, что и в целом в исследовании. Положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности сердечной недостаточности и ее этиологии.

Исследование SENIORS, в котором приняли участие 128 пациентов, оценивало эффективность небиволола в дозе 1,25–10 мг/сут (средняя доза составила 7,7 мг/сут) у больных пожилого и старческого возраста (средний возраст 76,0 ± 4,7 года) с ХСН вне зависимости от ФВЛЖ. Длительность наблюдения составила в среднем 21 мес. Небиволол не показал статистически значимых отличий от плацебо по влиянию на смертность, хотя и продемонстрировал небольшое недостоверное (16%) снижение суммы риска госпитализаций и смерти [7, 8]. Однако результаты SENIORS достаточно трудно было сопоставлять с результатами других испытаний в связи с особенностями контингента больных, включенных в исследование (в первую очередь пожилой возраст пациентов), отсутствием такого критерия включения, как снижение ФВЛЖ менее 40%, и весьма длительным периодом наблюдения.

Дальнейший анализ результатов исследования SENIORS показал, что небиволол был особенно эффективным в подгруппе больных моложе 75 лет и ФВЛЖ не более 35%: общее число случаев смерти или госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами уменьшилось в среднем на 27%. В этой подгруппе общая смертность снизилась под влиянием небиволола в среднем на 38%, т.е. небиволол сравним по эффективности с бисопрололом, карведилолом и метопрололом, эффективность и безопасность которых были установлены у больных с систолической дисфункцией ЛЖ преимущественно не старше 60–65 лет.

Ретроспективный характер анализа исследования SENIORS не позволяет полностью сопоставить его результаты с результатами исследований MERIT-HF, CIBIS II, COPERNICUS. По этой причине Американской кардиологической ассоциацией и Американской коллегией кардиологов эффективность небиволола не считается доказанной [9]. Однако отношение к препарату остается неоднозначным.

Таким образом, назначение таких бета-адреноблокаторов, как метопролола сукцинат, бисопролол (Конкор) и карведилол (по европейским рекомендациям – также и небиволол), абсолютно показано пациентам с симптомами ХСН и сниженной ФВЛЖ независимо от этиологии заболевания (уровень доказательности Ia).

В повседневной клинической практике врачи осторожно относятся к назначению ББ, в том числе и у больных с ХСН, аргументируя это побочными эффектами препаратов этого класса. Кроме того, такое отношение связано с переоценкой противопоказаний. Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного артериального давления и ЧСС не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению ББ [10].

Разумеется, ББ не должны назначаться пациентам с декомпенсацией ХСН – начинать лечение данными препаратами следует лишь после наступления клинического улучшения, с постепенным увеличением дозы. Рекомендуется использовать максимальную переносимую дозу ББ. Если же клиническое состояние пациента, уже получающего ББ, ухудшается, рекомендуется увеличить дозу мочегонных и ингибиторов АПФ и только после этого снизить дозу ББ, но не допускать резкой его отмены. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, бета-блокаторы противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой и тяжелой патологией бронхов, симптоматической брадикардией (ЧСС < 50 уд/мин), симптоматической гипотонией (САД < 85 мм рт. ст.), атриовентрикулярной блокадой II и более степени, тяжелым облитерирующим эндартериитом [10].

Сочетание ХСН с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является одной из проблем, связанных с применением ББ. Имеются регистры, указывающие на то, что встречаемость ХОБЛ в популяции больных с СН составляет 20–30% [11]. При нарастании одышки у этих пациентов врачи нередко в первую очередь отменяют ББ. Разумеется, отменять эти препараты следует только после тщательного анализа клинической ситуации, и прежде всего оценки наличия бронхообструкции и усиления ее симптомов. Бесспорно, при наличии ХСН и ХОБЛ необходимо назначение селективных ББ.

Как известно, значительную часть побочных эффектов ББ и противопоказаний к их применению (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов) определяет влияние этих препаратов на бета2-адренорецепторы. Особенностью кардиоселективных бета-адреноблокаторов (в частности, бисопролола, метопролола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является большее сродство к бета1-адренорецепторам сердца, чем к бета2-адренорецепторам. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, соответственно, меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции. Однако следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных ББ. Наибольшей кардиоселективностью обладает бисопролол (Конкор).

В настоящее время имеются результаты целого ряда исследований по оценке влияния кардиоселективных ББ на дыхательную функцию у пациентов с ХОБЛ. Прежде всего следует отметить результат анализа 22 рандомизированных двойных слепых контролированных испытаний, проведенных в период 1966–2005 гг. [12]. Были отобраны работы, которые изучали влияние кардиоселективных ББ (эсмолол, бисопролол, ацебуталол, атенолол, метопролол, бевантолол) на форсированный объем выдоха за 1 с (ФОВ1) у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Кардиоселективные ББ (при однократном приеме или долговременном лечении) не оказывали негативного влияния на функцию легких и не ухудшали симптомы заболевания. При этом данные препараты не влияли на эффект агонистов бета2-рецепторов на ФОВ1. Таким образом, селективные ББ не должны отменяться рутинно у всех пациентов с ХОБЛ.

Для лечения больных с ХСН и сопутствующими ХОБЛ, сахарным диабетом, облитерирующими заболеваниями сосудов оптимальным с позиций эффективности и безопасности представляется выбор селективных бета-адреноблокаторов. Их применение уменьшает вероятность побочных эффектов, в том числе нарушений липидного обмена и эректильной дисфункции. Одним из представителей высокоселективных бета-блокаторов является бисопролол (Конкор) – препарат, обладающий хорошим профилем безопасности и обеспечивающий надежный контроль гемодинамических параметров и формирование приверженности пациентов к лечению.

По данным исследований, бисопролол (Конкор) не изменяет сопротивления дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным бронхитом, в отличие, например, от атенолола, который обладает меньшей кардиоселективностью [13]. Он имеет в два раза более высокий уровень селективности в отношении бета1-рецепторов, чем атенолол и метопролол.

Представляет интерес работа проф. С.Н. Терещенко и соавт., которые исследовали возможность применения бисопролола у больных инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. На фоне применения препарата не отмечено ухудшение течения легочного заболевания, недостоверно увеличивалась жизненная емкость легких. Остальные показатели функции внешнего дыхания не менялись, и, что особенно важно, не ухудшалась бронхиальная проходимость [14].

Также установлено, что назначение ББ пациентам с ХОБЛ, перенесшим инфаркт миокарда, снижает риск смертности этих больных на 40% (по сравнению с аналогичной группой пациентов, которым ББ из-за ХОБЛ назначены не были) [15].

Следует также отметить работу S. Chatterjee и соавт. [16], в которой при обследовании больных бронхиальной астмой изменения бронхиальной проходимости на фоне приема 10 мг и 20 мг бисопролола (Конкор) достоверно не отличались от таковых на фоне плацебо, в то время как на фоне приема атенолола выявлено ухудшение бронхиальной проходимости.

По данным В.Г. Кукес и соавт., через 8 недель лечения высокоселективный ББ бисопролол (Конкор) не изменял сопротивления дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным бронхитом и/или бронхиальной астмой, в отличие от атенолола и метопролола, которые обладают меньшей кардиоселективностью [17]. Авторы пришли к выводу, что назначение высокоселективного ББ бисопролола больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей ХОБЛ не оказывает отрицательного влияния на бронхиальную проходимость, тогда как менее селективные атенолол и метопролол ухудшают проходимость дыхательных путей у данной категории пациентов.

Одной из последних работ по изучению эффективности ББ у больных с ХОБЛ и ХСН является исследование A. Jabbour и соавт., результаты которого были опубликованы в 2010 г. [18]. Она представляет интерес в связи с тем, что посвящена сравнительной оценке эффективности ББ, показанных при ХСН. В исследовании оценивалось влияние неселективного ББ карведилола и селективных ББ метопролола сукцината и бисопролола на функцию дыхания, гемодинамические параметры и клиническую эффективность у 51 пациента со стабильной ХСН (ФВЛЖ 37 ± 10%; анамнез ХОБЛ был у 35 больных) на оптимальной терапии, включавшей ББ. У каждого участника исследования «базовый» ББ при рандомизации меняли на другой ББ, показанный при ХСН. Данная терапия продолжалась 6 недель, затем пациента переводили на третий ББ и, наконец, через 6 недель возобновляли лечение «базовым» ББ. Следует отметить, что более тяжелые по гемодинамическим показателям пациенты, которых первоначально переводили на терапию карведилолом, переносили его лучше; уровни N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) значимо снижались, когда пациентов переводили на карведилол.

В то же время больные с сопутствующей ХОБЛ, требующей ингаляционных форм терапии, лучше переносили бисопролол и метопролол. По итогам работы ОФВ1 был значительно выше при лечении бисопрололом или метопрололом, чем карведилолом. Таким образом, при сопутствующей ХОБЛ предпочтение должно отдаваться селективным ББ.

Другой проблемой, связанной с лечением бета-блокаторами при

ХСН, является наличие сахарного диабета. Ранее считалось, что ББ противопоказаны при диабете. Одно из первых исследований, позволивших опровергнуть это утверждение, – UKPDS: выявлено, что бета1-селективный блокатор атенолол и ингибитор АПФ каптоприл были одинаково эффективными как для достижения гипотензивного эффекта, так и для снижения риска диабетических осложнений. При этом оба препарата были одинаково эффективными в снижении риска фатальных и нефатальных осложнений диабета, смерти, связанной с диабетом, сердечной недостаточности и прогрессирования ретинопатии (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998) [19]. Кроме того, у больных с СД, получавших бета-блокаторы по поводу АГ и/или ИБС, выявлено высокодостоверное снижение смертности – на 36% – по сравнению с пациентами с диабетом, которым ББ назначены не были [15].

В ряде исследований хорошую переносимость у больных ХСН с СД показал неселективный ББ карведилол. Исходы лечения, включая смертность, не отличались у больных с СД и нормальным углеводным обменом. Это было, в частности, показано в упоминавшемся ранее исследовании COPERNICUS. Еще в одном исследовании, включавшем 193 пациентов с ХСН, в том числе 68 с СД и 125 без диабета, применение карведилола в течение года привело к одинаковому улучшению функции ЛЖ, клинических симптомов и гемодинамических параметров в обеих группах [20]. При этом больные СД были старше и имели более низкий пиковый объем потребления кислорода. Переносимость препарата также не зависела от наличия СД. Таким образом, наличие у пациентов СД не влияло на эффективность и безопасность карведилола при сердечной недостаточности.

Причиной резкого ограничения использования ББ при СД являлось их негативное влияние на гликемический контроль, увеличение риска гипогликемии. Безусловно, указанные нежелательные явления характерны для неселективных ББ. ББ увеличивают инсулинорезистентность в связи с уменьшением секреции инсулина, опосредуемой через бета2-рецепторы, и уменьшают периферический инсулинзависимый захват глюкозы [21]. Селективные ББ лишены данных побочных эффектов.

Высокоселективный ББ бисопролол (Конкор) не оказывает негативных эффектов ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы. Так, по данным H.U. Janka и соавт., у пациентов с СД, получавших бисопролол, не наблюдалась гипогликемия и не требовалась коррекция дозы пероральных сахароснижающих препаратов [22]. После двух недель терапии бисопрололом концентрация глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо практически не отличалась.

В другой работе у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ и ИБС, в ряде случаев осложненных ХСН) и сопутствующим СД 2 типа средней тяжести на фоне приема бисопролола через 8 недель лечения не выявлено достоверных изменений уровня глюкозы в плазме крови. В то же время в группах атенолола и метопролола обнаружено достоверное снижение уровня глюкозы через 2 ч после приема данных ББ [17].

Таким образом, следует отметить, что у больных сопутствующим СД высокоселективный ББ бисопролол, в отличие от атенолола и метопролола, не оказывает негативного влияния на уровень глюкозы крови. Безопасность бисопролола (Конкор) при СД убедительно подтвердили и другие исследователи [23–25].

Одной из проблем терапии ББ также является нарушение липидного обмена. Неселективные ББ могут повышать уровень липопротеидов очень низкой плотности и уменьшают концентрацию липопротеидов высокой плотности. Однако эти изменения выражены незначительно при применении неселективных ББ и отсутствуют при использовании селективных бета-блокаторов. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр у больных ИБС, принимавших бисопролол в течение длительного времени (препарат не вызывает повышения уровня липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов плазмы) [26–28].

Известно, что некоторые ББ, в частности атенолол и в меньшей степени метопролол, усиливают степень проявления депрессивных расстройств, повышают выраженность тревожности, а также снижают копулятивную функцию [29]. Высокоселективный бисопролол (Конкор) не вызывает ухудшения эрекции, способствуя увеличению скорости кровотока в пенильной артерии [29, 30].

Появление высокоселективных бета-блокаторов позволило расширить показания к применению этой группы препаратов. ББ с выраженной бета1-селективностью имеют очевидные преимущества перед неселективными препаратами и в отношении влияния на периферическое кровообращение [31]. Они в гораздо меньшей степени, чем неселективные ББ, влияют на периферическое сосудистое сопротивление и намного шире используются при нарушениях периферического кровообращения. Бисопролол не показан только при поздних стадиях нарушения периферического кровообращения при болезни Рейно и облитерирующих заболеваниях сосудов.

Таким образом, при лечении больных с ХСН и сопутствующими ХОБЛ, СД, облитерирующими заболеваниями сосудов оптимальным с точки зрения эффективности и безопасности представляется выбор селективных ББ. Применение препаратов данной группы уменьшает вероятность возникновения побочных эффектов, в том числе нарушений липидного обмена и эректильной дисфункции. Одним из представителей высокоселективных бета-блокаторов является бисопролол (Конкор) – препарат, обладающий хорошим профилем безопасности и обеспечивающий надежный контроль гемодинамических параметров и формирование приверженности пациентов к лечению.

Литература → С. 91–92