

Современный взгляд на место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: выбор препарата внутри класса имеет определяющее значение

О.Д.Остроумова^{1,2}, В.М.Фомина¹, Е.А.Смолярчук²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены вопросы применения β -адреноблокаторов (β -АБ) для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Приведены данные из современных российских и европейских рекомендаций о месте β -АБ при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Подробно проанализирован выбор β -АБ внутри класса с позиций особенностей фармакокинетики, селективности, изученности в клинических исследованиях. Приведены данные об эффективности и безопасности применения метопролола сукцината для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, метопролола сукцинат.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Фомина В.М., Смолярчук Е.А. Современный взгляд на место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: выбор препарата внутри класса имеет определяющее значение. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 69–74.

A modern view of the place of β -blockers in the treatment of cardiovascular disease: the choice of drug within a class is crucial

O.D.Ostroumova^{1,2}, V.M.Fomina¹, E.A.Smolyarchuk²

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2.

In the article discusses questions of application of β -blockers (β -AB) for the treatment of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure. The data from modern Russian and European recommendations about the place of β -AB in the treatment of cardiovascular diseases. Analyzed in detail the selection of β -AB inside the class from the standpoint of pharmacokinetics, selectivity, study in clinical studies. Data about efficiency and safety of application of metoprolol succinate for the treatment of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, β -blockers, metoprolol succinate.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Fomina V.M., Smolyarchuk E.A. A modern view of the place of β -blockers in the treatment of cardiovascular disease: the choice of drug within a class is crucial. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 69–74.

В клинической практике β -адреноблокаторы (β -АБ) применяются уже полвека. Перечень заболеваний, при которых с успехом используются препараты данной группы, в настоящее время насчитывает несколько десятков наименований: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ), нарушение ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), поражение сердечной мышцы неишемического происхождения (гипертрофическая кардиомиопатия), пролапс митрального клапана и др. [1]. Однако в последние годы появился ряд критических публикаций, подвергающих сомнению целесообразность назначения этого класса препаратов при ряде сердечно-сосудистых заболеваний.

Артериальная гипертензия

Основные аргументы, критикующие позиции β -АБ в лечении АГ, содержатся в метаанализе 2006 г. и Кохрановском метаанализе (во многом повторившем метаанализ 2006 г. тех же авторов) [2, 3], хотя там даже признается низкое качество доказательных данных. В этих метаанализах отмечается, что β -АБ могут уступать некоторым (но не всем) другим классам антигипертензивных препара-

тов по ряду конечных точек. Конкретнее, они, по-видимому, уступают антагонистам кальция – АК (но не диуретикам и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) по показателям общей смертности и частоте сердечно-сосудистых событий, уступают АК и ИАПФ по инсультам и эквивалентны АК, ИАПФ и диуретикам по ИБС. С другой стороны, в крупном метаанализе, проведенном M.Law и соавт., было показано, во-первых, что β -АБ в качестве стартовой терапии столь же эффективно, как другие основные классы антигипертензивных средств, предотвращают коронарные исходы и, во-вторых, что они высокоэффективно предотвращают сердечно-сосудистые события у пациентов, недавно перенесших ИМ, а также у больных с сердечной недостаточностью [4]. Еще в одном метаанализе, выполненном группой исследователей антигипертензивной терапии, также выявлено, что частота сердечно-сосудистых конечных точек при лечении β -АБ или диуретиками такая же, как при использовании препаратов других классов [5].

Самые крупные из существующих метаанализов показывают отсутствие клинически значимых различий между разными классами антигипертензивных препаратов [4–6]. По этой причине европейские рекомендации по лечению АГ (2013 г.) вновь подтверждают, что диуре-

тики (включая тиазидные, клорталидон и индапамид), β -АБ, АК, ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, – все подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций [7].

Следовательно, β -АБ остаются основным классом препаратов для лечения АГ.

Существует мнение, что β -АБ имеют больше побочных эффектов, чем другие классы антигипертензивных препаратов, однако это мнение не полностью подтверждается в ходе двойных слепых исследований: отличия β -АБ от других антигипертензивных средств в плане переносимости оказались менее выраженными [7].

Значительную часть побочных эффектов (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов) и относительных противопоказаний к β -АБ определяет их влияние на β_2 -адренорецепторы [8]. Особенностью кардиоселективных β -АБ (в частности, метопролола сукцината и др.) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является большее сродство к β_1 , чем к β_2 -адренорецепторам. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий; меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард [8]. Кардиоселективность – одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик β -АБ, обуславливающих безопасность (низкую частоту побочных эффектов) данного класса препаратов. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития побочных эффектов (бронхоспазма, негативного влияния на углеводный и липидный обмен) [8].

Поэтому благодаря высокой селективности метопролола сукцинат (Беталок ЗОК, «АстраЗенека») не оказывает негативного влияния на углеводный обмен у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) [9, 10], а также на липидный обмен при добавлении к стандартной терапии ИБС [11], не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости при наличии у пациентов сочетанной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [12], не отличается от плацебо по влиянию на сексуальную функцию у мужчин [13]. Так, в исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) побочные эффекты у больных с ХСН и СД при приеме препарата Беталок ЗОК не отличались от таковых в группе плацебо [9, 10]. Также достоверно не различалась частота новых случаев СД в группах метопролола сукцината и плацебо. В настоящее время существует мнение экспертов, что опасение относительно негативного влияния β -АБ на риск развития СД преувеличено [7]. Так, в основополагающем метаанализе на эту тему (W.E.Liott, P.Meuer, 2007) риск развития СД на фоне лечения β -АБ имел лишь тенденцию к увеличению по сравнению с плацебо [1, 17 (0,98–1,40); $p=0,08$] [14]. И это при том, что в большинстве исследований, включенных в данный метаанализ, использовался низкоселективный β -АБ атенолол [14]. Кроме того, во многих исследованиях, где выявлено увеличение риска СД, β -АБ применялись в комбинации с диуретиками, и именно этот факт, по мнению экспертов, и увеличивал риск СД [7]. Тем не менее в клинической практике следует применять только высокоселективные β -АБ и избегать двухкомпонентной комбинации β -АБ + диуретик, особенно у больных с факторами риска развития СД [7, 15].

Высокоселективные β -АБ, в том числе и метопролола сукцинат, как минимум нейтральны в отношении липидного обмена. Так, В.Falkner и соавт. [11] сообщили, что добавление препарата Беталок ЗОК к стандартной терапии (обычная терапия ИАПФ/сартан + диуретик + Беталок ЗОК) не оказывает влияния на липидный спектр крови. Так, в данной группе уровень липопротеидов низкой плотности в конце периода наблюдения (12 нед) составил 112 ± 24 мг/дл, уровень липопротеидов

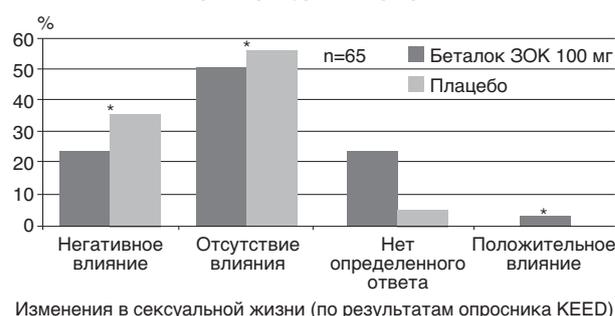
высокой плотности – 43 ± 12 мг/дл, а в группе стандартной терапии (обычная терапия ИАПФ/сартан + диуретик) – 106 ± 35 и 44 ± 12 мг/дл соответственно (различия между группами статистически недостоверны). Более того, у метопролола сукцината выявлен антиатеросклеротический эффект.

Также высокоселективный метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) не оказывает негативного влияния на сексуальную функцию у мужчин [13]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [13] приняли участие 192 пациента с ИБС, средний возраст 56,5 года, доза препарата Беталок ЗОК составила 100 мг/сут. Перед запланированной процедурой ангиопластики и через 4 мес терапии пациенты заполняли анонимный опросник KEED на эректильную дисфункцию. В результате было выявлено, что метопролола сукцинат Беталок ЗОК не имеет отличий от плацебо по влиянию на сексуальную функцию у мужчин (рис. 1) [13].

Высокоселективный β -АБ метопролол CR/XL (Controlled Release/Extended Release) в открытом сравнительном исследовании, в котором участвовали 50 пациентов с ИБС и ХОБЛ, не вызывал снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в течение 3 мес наблюдения (рис. 2) [12]. Представляет особый интерес недавно обнаруженный факт, что β -АБ не только не повышают, а даже снижают риск обострений и смертность при ХОБЛ [18].

Таким образом, необходимо использовать только высокоселективные β -АБ, в частности, метопролола сукцинат,

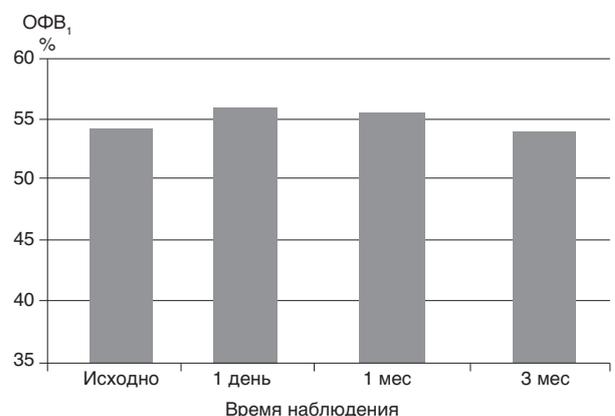
Рис. 1. Беталок ЗОК не имеет отличий от плацебо по влиянию на сексуальную функцию у мужчин.



Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, 192 пациента, средний возраст 56,5 года, доза препарата Беталок ЗОК 100 мг/сут, заполнение анонимного опросника KEED на эректильную дисфункцию: перед запланированной процедурой чрескожной ангиопластики и через 4 мес терапии

Franzen D. et al. Int J Impot Res 2001; 13: 348–351.

Рис. 2. Метопролол CR/XL не вызывал снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ.



Открытое сравнительное исследование, $n=50$ пациентов с ИБС и ХОБЛ

Çamsarı A. et al. Heart Vessels. 2003; 18: 188–192.

для лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, особенно при наличии сопутствующих заболеваний.

Кроме того, необходимо помнить, что широко применяющийся в клинической практике β -АБ метопролол на самом деле существует в виде двух лекарственных форм – метопролола тартрат и метопролола сукцинат [8]. Между ними существуют значимые различия как по фармакокинетике, так и по клиническим аспектам применения (прежде всего эффективность и безопасность). Поэтому анализ эффективности и переносимости двух лекарственных форм: ретардной формы метопролола с контролируемым высвобождением активного вещества – метопролола сукцината (метопролол CR/ЗОК, Беталок ЗОК) и обычного короткодействующего метопролола тартрата – представляется крайне актуальным.

Между ними существуют различия как по фармакокинетике, так и по клиническим аспектам применения.

Особенности фармакокинетики метопролола сукцината [8]. Метопролола сукцинат быстро и почти полностью (более 90%) всасывается в желудочно-кишечном тракте, на 10% связывается с белками плазмы крови, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Прием пищи практически не влияет на биодоступность метопролола сукцината, тогда как прием обычного метопролола во время еды повышает его биодоступность на 40%. Метаболизируется в печени на 80–100%, причем пресистемный метаболизм при первом прохождении через печень составляет 65–80%. Биодоступность составляет 50%, причем системная биодоступность лекарственной формы метопролола с контролируемым высвобождением активного вещества примерно на 20–30% ниже, чем у стандартной лекарственной формы. Это связано с более активным расщеплением метопролола печенью, который медленно высвобождается из лекарственной формы. Метопролола сукцинат активно преобразуется в ходе обмена веществ с образованием 4 метаболитов, не обладающих заметной фармакологической активностью. Лишь 5% дозы выводится с мочой в неизменном виде. Примерно 12% метопролола сукцината связывается с сывороточным альбумином. Период полувыведения для метопролола тартрата составляет 3–4 ч, и поэтому кратность его приема должна быть до 2–3 раз в сутки в среднесуточной дозировке 50–200 мг. В то же время метопролола сукцинат эффективен при назначении в дозировке 50–100 мг 1 раз в сутки [8]. Основной путь элиминации препаратов следует учитывать при назначении больным с нарушенной функцией печени. Так, при циррозе печени или сердечной недостаточности, а также при совместном применении с лекарственными препаратами, тормозящими активность микросомального фермента печени CYP450 2D6 (например, с циметидином или хлорпромазином) доза метопролола сукцината должна быть снижена [8].

Таблетка метопролола сукцината CR/XL ЗОК (Controlled Release/Extended Release, Zero-Order-Kinetics) – Беталок ЗОК – содержит спрессованные гранулы препарата, покрытые этилцеллюлозной полимерной мембраной, которая контролирует высвобождение лекарственного вещества. После приема внутрь таблетка распадается на отдельные гранулы, каждая из которых действует как диффузорная камера, обеспечивающая относительно постоянную скорость высвобождения препарата в течение 20 ч [19, 20]. Максимальная концентрация метопролола ЗОК достигается через 3,5–7,3 ч после приема, время полувыведения составляет 3,5 ч [21]. Установлено, что на стадии равновесной концентрации при применении метопролола сукцината CR/XL однократно и метопролола тартрата немедленного высвобождения имеются существенные различия в величине максимальной (C_{max}) и минимальной (C_{min}) концентрации, площади под кривой концентрации во времени и флуктуации (рис. 3) [22, 23].

Таким образом, благодаря постоянной форме диффузии лекарственного вещества, лекарственная форма ме-

топролола сукцинат с замедленным высвобождением лекарственного вещества (Беталок ЗОК) обеспечивает значительно более стабильную концентрацию метопролола в плазме крови в течение 1 сут, чем многократный прием быстро высвобождающегося метопролола тартрата (см. рис. 3). В связи с этим фармакокинетика метопролола при применении лекарственной формы с контролируемым высвобождением обеспечивает значительно большую стабильность его фармакокинетических эффектов, чем прием быстро высвобождающегося метопролола тартрата. В плане лечения АГ указанные особенности фармакокинетики метопролола сукцината обеспечивают стабильный антигипертензивный эффект на протяжении 1 сут при однократном приеме, позволяя избежать избыточно быстрого снижения артериального давления (АД), а также резких колебаний АД (повышенной вариабельности). Как известно, именно эти два фактора являются причиной повышенного риска инсульта и ИМ, особенно у пожилых больных [7].

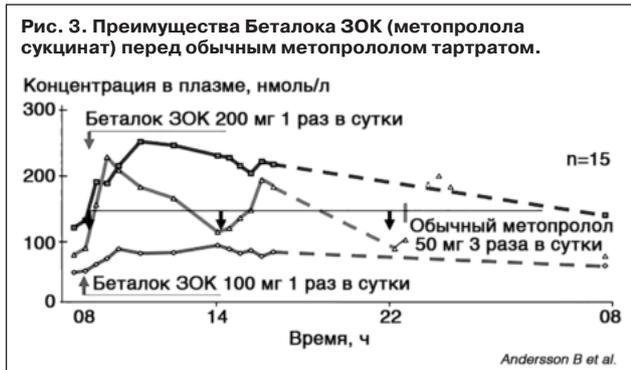
Взаимосвязь особенности фармакокинетики метопрололов и клинической эффективности у больных АГ демонстрируется, в частности, в исследовании J.Houtzagers и соавт. [24]. В нем оценивали число пациентов с АГ, ответивших на терапию препаратом Беталок ЗОК по сравнению с обычным метопрололом. Через 12 нед фармакотерапии 89% пациентов в группе Беталок ЗОК и только 69% пациентов в группе обычного метопролола добились положительного антигипертензивного эффекта (различия между группами статистически достоверны, $p < 0,01$).

Ишемическая болезнь сердца

ИБС по-прежнему является ведущей причиной смертности в мире и Российской Федерации: из 100 умерших от сердечно-сосудистых заболеваний 62 умирают из-за ИБС и ее осложнений [25]. Большинство больных с ИБС имеют сочетанную АГ [26, 27]. Так, по данным российского исследования ПРЕМЬЕРА (14 городов РФ, 14 075 больных), встречаемость сочетания АГ и ИБС среди амбулаторных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигает 67% [26], другими словами, 2/3 больных имеют сочетание АГ и ИБС. По данным регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), повышенное АД у больных с ИБС встречается даже чаще, чем нарушения липидного обмена (!), – в 80,3% [27]. Какой из этого следует вывод? Современная концепция снижения сердечно-сосудистой смертности должна быть нацелена на исследование главных патогенетических механизмов развития АГ и ИБС и комплексное воздействие на наиболее важные из них.

Эта позиция нашла отражение и в современных рекомендациях по лечению как АГ, так и ИБС. Так, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр, 2010 г.) в разделе 7.5. «АГ и ИБС» сказано, что контроль АД у больных с ИБС имеет важное значение, поскольку риск развития коронарных событий в значительной мере зависит от величины АД [15]. β -АБ, ИАПФ или сартаны у больных с перенесенным ИМ снижают риск развития повторного ИМ и смерти. Благоприятный эффект может быть связан как со специфическими свойствами этих препаратов, так и вследствие контроля за АД. У больных с хронической ИБС антигипертензивное лечение с помощью разных классов препаратов оказывает благоприятное влияние на течение заболевания [15].

В новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) в разделе 6.11.1. «Ишемическая болезнь сердца» подчеркивается, что в развитие ИБС вносит свой вклад несколько факторов риска, но уровень АД в широком и непрерывном диапазоне его значений – один из наиважнейших, причем кривая его ассоциации с ИБС становится более крутой, начиная с систолического АД около 140 мм рт. ст. [7]. Исходя из этого, у больных с ИБС антигипертензивную терапию следует начинать при уровне АД > 140 мм рт. ст. [7, 15]. Ре-



комендуемый целевой уровень АД для больных АГ и с ИБС – менее 140/90 мм рт. ст. [7, 15]. Что же касается выбора антигипертензивного препарата при АГ и ИБС, то все цитируемые рекомендации упоминают о 3 классах антигипертензивных препаратов в данной клинической ситуации – β-АБ, ИАПФ и АК [7, 15]. β-АБ показаны при перенесенном ИМ, особенно недавнем, стенокардии [7, 15]. Безусловно, при выборе β-АБ внутри класса предпочтение отдают пролонгированным (действует 24 ч при однократном приеме), липофильным, без внутренней симпатомиметической активности, имеющим большую доказательную базу по эффективности и переносимости [7, 15]. Таким препаратом, безусловно, является и метопролола сукцинат, он отвечает всем перечисленным требованиям.

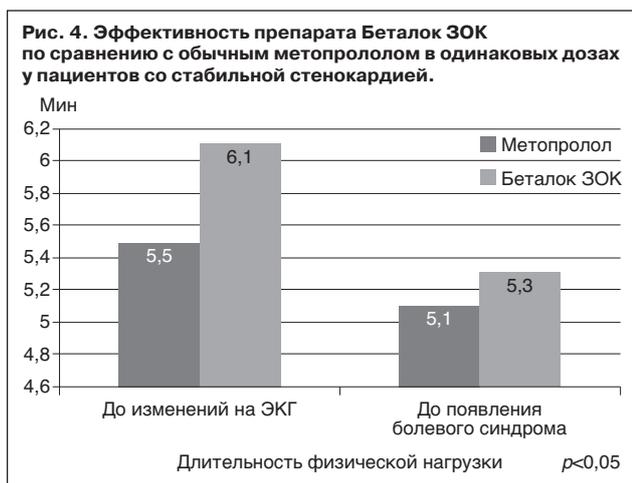
Наличие стенокардии является показанием для назначения β-АБ согласно современным рекомендациям по лечению стабильной ИБС [28, 29]. Согласно европейским рекомендациям β-АБ, наряду с АК рекомендуются в

качестве 1-й линии лечения для контроля симптомов и частоты сердечных сокращений (ЧСС); см. таблицу [29]. Уровень доказанности данного положения – самый высокий (IA). Если симптомы не контролируются, рекомендуется переход на другой вариант (АК или β-АБ) либо сочетание β-АБ с дигидропиридиновыми АК. Комбинация урежающих пульс АК с β-АБ не рекомендуется. Другие антиангинальные препараты могут быть использованы в качестве 2-й линии терапии, когда симптомы контролируются неудовлетворительно [29]. Доказано, что β-АБ эффективны в борьбе со стенокардией при физической нагрузке, они повышают мощность нагрузки и снижают как симптоматическую, так и бессимптомную ишемию миокарда.

Различия в фармакокинетике метопрололов (сукцината и тартрата), о чем было упомянуто, обуславливают и разную антиангинальную эффективность данных препаратов. В исследовании, результаты которого представлены на рис. 4, были включены 104 пациента, принимавших Беталок ЗОК 200 мг 1 раз в сутки или обычный метопролол 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед [30]. На фоне терапии препаратом Беталок ЗОК увеличилось время физической нагрузки до развития болевого синдрома и до развития изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) по сравнению с группой пациентов, принимающих метопролола тартрат (различия статистически достоверны, $p < 0,05$).

Эффективность длительного приема β-АБ после перенесенного ИМ показана в большом числе исследований [31]. Однако эти исследования, как правило, были проведены до внедрения современных методов реперфузии и лекарственной терапии. Тем не менее, при отсутствии противопоказаний β-АБ считаются рекомендованными всем пациентам, перенесшим ИМ. Наиболее эффек-

Медикаментозное лечение пациентов со стабильной ИБС (ESC Guidelines) [29]		
Показание	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Общие положения		
Оптимальное медикаментозное лечение означает прием по крайней мере одного антиангинального/антиишемического препарата плюс препаратов для профилактики осложнений	I	C
Рекомендуется ознакомить пациентов с характером заболевания, факторами риска и стратегией лечения	I	C
Следует обсудить с пациентом состояние вскоре после начала терапии	I	C
Антиангинальное/антиишемическое лечение		
Рекомендуются короткодействующие нитраты	I	B
Показаны препараты 1-й линии лечения: β-АБ или блокаторы кальциевых каналов, урежающие пульс для контроля ЧСС и симптомов	I	A
Рекомендуются препараты 2-й линии лечения: дополнительно долгодействующие нитраты или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин с учетом ЧСС, АД и переносимости	IIa	B
В качестве 2-й линии лечения может быть рассмотрен триметазидин	IIb	B
При сопутствующих заболеваниях/толерантности показано применение препаратов 2-й линии в качестве препаратов 1-й линии лечения у отдельных пациентов (например, дигидропиридины при низкой ЧСС)	I	C
У асимптомных пациентов с большими зонами ишемии миокарда (более 10%) могут быть рассмотрены β-АБ	IIa	C
У пациентов с вазоспастической стенокардией должны быть рассмотрены блокаторы кальциевых каналов и нитраты, а β-АБ исключены	IIa	B
Предупреждение осложнений		
Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты ежедневно рекомендуются всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Клопидогрел показан в качестве альтернативы в случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты	I	B
Статины рекомендуются всем больным со стабильной ИБС	I	A
Рекомендуется использование ИАПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина) при наличии других обстоятельств (например, сердечной недостаточности, АГ или СД)	I	A



тивны они у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка [31]. При выборе β -АБ предпочтение отдается все-таки высокоселективным и пролонгированным, в частности, метопрололу сукцинату.

Хотелось бы особо подчеркнуть, что было бы излишне ограничивать положительные эффекты β -АБ при ИБС только лишь (или преимущественно) урежением ЧСС. ЧСС на фоне лечения β -АБ отражает адекватность блокады β -адренорецепторов и ограничения повреждающего действия гиперактивации симпатической нервной системы (гиперкатехоламинемии) [32]. Улучшение прогноза и качества жизни может быть связано с другими эффектами β -АБ, помимо урежения ЧСС: антигипертензивным эффектом, блокадой выброса свободных жирных кислот из жировой ткани, вызываемой катехоламинами, ослаблением оксидативного стресса, уменьшением инсулинорезистентности, антиаритмическим эффектом и др. [32].

Хроническая сердечная недостаточность

β -АБ относятся к основным средствам для лечения ХСН, т.е. лекарствам, эффект которых доказан, сомнений не вызывает, и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А) [33]. Рациональным обоснованием к применению β -АБ в лечении ХСН является блокада симпатoadrenalовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз этих пациентов [34]. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем, начиная со II стадии болезни или со II функционального класса, начинают преобладать негативные дезадаптивные свойства катехоламинов [35, 36]. В связи с этим применение β -АБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV функционального класса. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная идея применения β -АБ в лечении больных с ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности [33–35]. В настоящее время доказано, что β -АБ оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН, – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, эндотелиновую систему и систему цитокинов. Следовательно, β -АБ в лечении ХСН – это не только средства, блокирующие влияние катехоламинов на β -адренергические рецепторы, но и комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты ИАПФ [37]. Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β_1 -адренорецепторов,

поэтому применение высокоселективных β -АБ в лечении больных с ХСН вполне обосновано и эффективно [33]. Наряду с улучшением прогноза β -АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т.е. оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование ХСН и число госпитализаций [9, 38–40].

В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [33] упомянуты 3 β -АБ, в том числе метопролола сукцинат, которые показали снижение риска смерти больных с ХСН, кроме того, риска внезапной смерти, смерти от прогрессирования ХСН и снижали частоту госпитализации. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и ХСН сказано, что β -АБ рекомендованы в добавление к ИАПФ или блокаторам рецепторов ангиотензина II, в случае непереносимости ИАПФ, всем больным с систолической ХСН II–IV функционального класса с фракцией выброса менее 40% [33].

Эффективность метопролола сукцината для лечения больных с ХСН доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF, которое было посвящено изучению эффективности метопролола сукцината CR/XL у пациентов с ХСН II–IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса менее 40% [9, 40]. В этом исследовании принял участие 3991 больной. Из всех 1926 больных госпитализированы по поводу ИМ. Средняя фракция выброса составила 28%. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ИАПФ и дигоксином. Период наблюдения составил 1 год. Пациенты были рандомизированы в группу метопролола сукцината CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сукцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида варьировала в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо: в группе метопролола сукцината CR/XL общая смертность снизилась на 34% ($p=0,0062$), а внезапная смерть – на 41% ($p=0,002$). Смертность от прогрессирования ХСН на фоне лечения метопролола сукцинатом была ниже 49%. Единая конечная точка – общая смертность/госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности – уменьшилась на 31% ($p < 0,001$), а сердечная смерть/нефатальный ИМ – на 39% ($p < 0,001$). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или СД. Несколькая большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV функционального класса по сравнению с больными с ХСН II функционального класса по классификации NYHA [9, 40]. Другие β -АБ, включая атенолол и метопролол тартрат короткого действия, не показали способности улучшать прогноз больных с ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных с ХСН противопоказано (класс рекомендаций III, уровень доказанности А) [33].

Следовательно, некоторые β -АБ показаны для лечения больных с ХСН, одним из препаратов выбора является метопролола сукцинат.

Таким образом, β -АБ остаются ключевым классом лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольший спектр показаний среди β -АБ имеет метопролола сукцинат. Он является препаратом выбора при АГ, ХСН, ИБС, в том числе при сочетании с АГ и/или ХСН. Следует обратить внимание на применение адекватных доз препарата, которые подтвердили эффективность в ряде рандомизированных клинических исследований.

Литература/References

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Бета-адреноблокаторы. В кн.: Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И.Чазова. М.: Практика, 2015; с. 125–35. / Ageev FT, Ovchinnikov A.G. Beta-adrenoblockatory. V kn.: Spravochnik po medikamentoznomu lecheniiu serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Pod red. E.I.Chazova. M.: Praktika, 2015; s. 125–35. [in Russian]
2. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? J Hypertens 2006; 24: 2131–41.
3. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; Nov 14, 11: CD002003.doi.
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165: 1410–9.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
8. Клиническая фармакология. 4-е изд. Под ред. В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5. / Klinicheskaia farmakologiya. 4-e izd. Pod red. V.G.Kukesa. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 392–5. [in Russian]
9. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353 (9169): 2001–7.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. MERIT-HF Study Group. JAMA 2000; 283: 1295–02.
11. Falkner B, Kushner H. Treatment With Metoprolol Succinate, a Selective Beta Adrenergic Blocker, Lowers Blood Pressure Without Altering Insulin Sensitivity in Diabetic Patients. J Clin Hypertens 2008; 10: 51–7.
12. Camsari A, Arikani S, Avan C et al. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. Heart Vessels 2003; 18: 188–92.
13. Franzen D, Metha A, Seifert N et al. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study. Int J Impot Res 2001; 13: 348–351.
14. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
15. Чазова И.Е., Рагова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
16. Hedblad B, Wikstrand J, Jabzon 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 (BCAPS). Circulation 2001; 103: 1721–6.
17. 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 (2): 572–7.
18. Rutten FH, Zuihthoff NP, Halk F et al. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010; 170: 880–7.
19. Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl.): S9.
20. Oosterhuis B, Jonkman J, Zuidewijk P, Sollie F. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK with conventional slow release preparation. J Clin Pharmacol 1990; 30: S33–S38.
21. Sandberg A, Abrahamsson B, Regardh C-G et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. J Clin Pharmacol 1990; 30: S2–S16.
22. Lee Y-T, Liu C-S, Wong ECK et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and controlled release formulation of metoprolol in healthy Chinese subjects. Cardiovasc Drugs Ther 1989; 3 (4): 529–33.
23. Lucker P, Moore G, Wiselgren I et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses. J Clin Pharmacol 1990; 30 (Suppl.): S17–S27.
24. Houtzagers JJ, Smilde JG, Creyten G, Westergren G. Efficacy and tolerability of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional metoprolol tablets in mild to moderate hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl.): S39–44.
25. Shkolnikov V, McKee M, Leon DA. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s. Lancet 2001; 357: 917–21.
26. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 2: 73–7. / Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Faktory, vliiaushchie na smertnost' ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populiatsii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2006; 2: 73–7. [in Russian]
27. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295: 180–9.
28. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012; 60: e44–64.
29. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ent296.
30. Egstrup K, Gundersen T, Harkonen R et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl.): S45–9.
31. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. Креативная кардиология. 2014; 2: 71–80. / Shpektor A.V., Vasil'eva E.Yu. Sovremennye podkhody k vtorichnoi profilaktike ostrogo infarkta miokarda. Kreativnaia kardiologia. 2014; 2: 71–80. [in Russian]
32. Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–5. / Kirichenko A.A. Ishemicheskaia bolezni' serdtsa i kontrol' chastoty serdechnykh sokrashchenii. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–5. [in Russian]
33. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.
34. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984; 311 (13): 819–23.
35. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990; 82 (5): 1724–9.
36. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev FT. Khronicheskaya serdechnaia nedostatochnost'. Izbrannye lektzii po kardiologii. M.: GEOTAR-Media, 2006. [in Russian]
37. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2003; 43 (10): 11–22. / Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Skvortsov A. A. i dr. Kliniko- gemodinamicheskie i neurogumoral'nye efekty dlitel'noi terapii beta-adrenoblokatorom bisoprololom bol'nykh s tiazhelei khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Kardiologia. 2003; 43 (10): 11–22. [in Russian]
38. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet 1997; 349 (9049): 375–80.
39. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353 (9146): 9–13.
40. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2002; 40 (3): 491–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: oostroumova.olga@mail.ru

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: smolyarchuk@mail.ru