

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ. Часть I. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

*О.Я. Бабақ, И.И. Князькова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы, острый инфаркт миокарда, вторичная профилактика инфаркта миокарда.

В терапии сердечно-сосудистых заболеваний бета-адреноблокаторы занимают ключевые позиции. Это обусловлено их антиишемическими, антиаритмическими и антигипертензивными свойствами. Сравнительно недавно в многоцентровых исследованиях подтверждены благоприятные эффекты блокады адренорецепторов при хронической сердечной недостаточности. Вместе с тем в повседневной практике наблюдается низкая частота назначения препаратов этой группы, особенно в амбулаторных условиях. Нередко препарат не соответствует стандартам выбора в зависимости от клинической ситуации, не учтена стартовая доза, титрация дозы и нет последующего наблюдения. Цель данной работы — обзор клинических данных по применению бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Антагонисты бета-адренергических рецепторов, или бета-адреноблокаторы — неоднородная группа лекарственных средств, обладающих конкурентным антагонизмом с катехоламинами за связывание с бета-адренорецепторами и отличающихся по фармакологическим характеристикам. Бета-блокаторы селективно связываются с  $\beta$ -адренорецепторами, приводя к конкурентному и обратимому антагонизму эффектов  $\beta$ -адренергической стимуляции на разные органы (табл. 1) [18, 3, 47]. Фармакологические эффекты обусловлены физиологическими свойствами  $\beta$ -рецепторов, зависящими от локализации в органах и тканях, и степенью активности симпатической нервной системы.

Клиническое значение реализации фармакологических свойств антагонистов бета-адренергических рецепторов обусловлено уменьшением дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки вследствие уменьшения ЧСС и контрактильности миокарда, приводящих к снижению внешней работы сердца и удлинению времени диастолического наполнения желудочков [3]. Последнее свойство способствует увеличению коронарного кровотока в эпи-

кардиальных артериях. Вместе с тем разовый прием большой дозы  $\beta$ -адреноблокаторов может ухудшать коронарную перфузию вследствие выраженного гипотензивного эффекта, связанного с ингибированием секреции ренина и образования ангиотензина-II юкстагломерулярными клетками почек [52]. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов положительно влияет на энергетический обмен миокарда вследствие ингибирования индуцированной катехоламинами секреции свободных жирных кислот жировой тканью, приводящего к уменьшению их в циркулирующей крови и сдвигу метаболизма в сторону использования кардиомиоцитами углеводов [18]. В ишемизированной ткани, возникающей на фоне управляемой тахикардии у пациентов с обструкцией коронарных артерий, селективные и неселективные бета-адреноблокаторы снижают концентрацию свободных жирных кислот и повышают продукцию лактата, при этом не влияя на выраженность ишемии [11].

Как известно у пациентов с ХСН количество  $\beta_1$ -рецепторов снижено в сравнении со здоровыми [12]. Начало приема бета-блокаторов приводит к перестройке рецепторного аппарата и к прогрессивному снижению контрактильности миокарда, что отмечается в первые две недели лечения и объясняет трудности первого периода лечения [6]. Далее увеличивается количество свободных  $\beta_1$ -рецепторов, что сопровождается повышением сократительной способности миокарда и уменьшением размеров ЛЖ.

У блокаторов бета-адренорецепторов в большей или меньшей степени выражено антиаритмическое действие благодаря реализации прямых электрофизиологических свойств (уменьшение ЧСС, снижение эктопических очагов, замедление проведения и увеличение рефрактерного периода в атриовентрикулярном узле), уменьшению симпатической активности и ишемии миокарда, улучшению барорефлекторной функции и предупреждению гипокалиемии, стимулированной катехоламинами [9,

Таблица 1. Эффекты, опосредованные  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторами. Консенсус по бета-блокаторам Европейского общества кардиологов [47]

Орган (ткань)	Подтип $\beta$ -рецепторов	Физиологические эффекты
Сердце SA узел AV узел Предсердия Желудочки	$\beta_1, \beta_2$ $\beta_1, \beta_2$ $\beta_1, \beta_2$ $\beta_1, \beta_2$	$\uparrow$ ЧСС $\uparrow$ скорости проведения $\uparrow$ контрактильности $\uparrow$ контрактильности, скорости проведения, спонтанных очагов автоматизма
Артерии	$\beta_2$	Вазодилатация
Вены	$\beta_2$	Вазодилатация
Скелетные мышцы	$\beta_2$	Вазодилатация, $\uparrow$ контрактильности
Печень	$\beta_2$	Гликогенолиз и гликонеогенез
Поджелудочная железа ( $\beta$ -клетки)	$\beta_2$	Секреция инсулина и глюкагона
Жировая ткань	$\beta_1$	Липолиз
Бронхи	$\beta_2$	Бронходилатация
Почки	$\beta_1$	Секреция ренина
Гладкомышечная ткань мочеполовых органов	$\beta_2$	Релаксация
Пищеварительный канал	$\beta_2$	Релаксация
Нервные окончания	$\beta_2$	Стимулируют секрецию норадреналина
Паращитовидные железы	$\beta_1, \beta_2$	Секреция паратгормона
Щитовидная железа	$\beta_2$	Трансформация T4 $\rightarrow$ T3

Примечания: SA — синоатриальный; AV — атриовентрикулярный.

42]. Антиаритмические эффекты бета-блокаторов усиливаются мембраностабилизирующими свойствами, которые отмечены у ацебутолола, пропранолола, карведилола, лабетолола, окспренолола, пиндолола и др. [34]. Следует отметить, что соталолу свойственны антиаритмические свойства III класса, которые сближают его с амиодароном [43]. Вместе с тем соталол, как и все бета-блокаторы относится к антиаритмическим препаратам II класса [38].

Следует отметить, что бета-блокаторы могут уменьшать вероятность разрыва атеросклеротической бляшки благодаря уменьшению гемодинамических нарушений, вызванных повышением уровня АД и активацией симпатического тонуса

[32]. Известно, что активация симпатической нервной системы приводит к увеличению агрегации тромбоцитов и тонуса коронарных сосудов [16, 19]. Ингибирование эффектов катехоламинов бета-адреноблокаторами снижает последствия этой активации. Отмечена способность бета-адреноблокаторов снижать вероятность повреждения эндотелия сосудистой стенки, а также ингибирование апоптоза кардиомиоцитов [35]. Для отдельных бета-адреноблокаторов свойственны антиоксидантные свойства и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [51].

Бета-адреноблокаторы подразделяют (табл. 2) на неселективные, которые конкурентно блокируют



Рисунок. Фармакологические различия отдельных бета-блокаторов [8]

и  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы (рисунок), и  $\beta_1$ -селективные (или кардиоселективные), с более высокой аффинностью к  $\beta_1$ -адренорецепторам, преобладающим в сердце, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам [7]. Кардиоселективность является относительным свойством и зависит от дозы препарата. Так,  $\beta_1$ -селективные бета-адреноблокаторы в низких дозах недостаточно эффективны как гипотензивные и антиангинальные препараты, а в больших — утрачивают свою  $\beta_1$ -селективность [5].

**Внутренняя симпатомиметическая активность** (ВСА) представляет собой способность некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов не только блокировать, но и стимулировать  $\beta$ -адренорецепторы. Ряд бета-блокаторов не имеет ВСА, другие характеризуются ее наличием (табл. 2).

Выделяют бета-адреноблокаторы, проявляющие, кроме основного эффекта, дополнительную периферическую вазодилатирующую активность (табл. 2), опосредованную  $\alpha_1$ -адренергической блокадой (карведилол, лабеталол), или агонистическую активность  $\beta_2$ -адренорецепторов (целипролол), или через механизмы, не зависящие от блокады адренорецепторов (буциндолол, небиволол).

Выделяют липофильные и водорастворимые бета-адреноблокаторы. Липофильные (метопролол,

пропранолол, тимолол) быстро всасываются практически полностью в пищеварительном канале и метаболизируются в кишечной стенке и в печени, что снижает их биодоступность (табл. 3). У пациентов со сниженным печеночным кровотоком (у пожилых, при ХСН, циррозе печени) возможна кумуляция этих лекарственных средств. Липофильные бета-адреноблокаторы имеют короткий период полувыведения (1—5 ч) и проникают через гематоэнцефалический барьер, что может проявляться побочными эффектами со стороны ЦНС [9].

Гидрофильные бета-адреноблокаторы (атенолол) всасываются частично в пищеварительном канале и экскретируются в неизменном виде или как активные метаболиты — через почки. Для них характерен больший период полувыведения (6—24 ч). Возможна кумуляция препаратов при снижении скорости клубочковой фильтрации (у пожилых, при почечной недостаточности). Эти препараты незначительно проникают через гематоэнцефалический барьер, и поэтому в меньшей степени влияют на ЦНС [29].

Эсмолол — кардиоселективный бета-блокатор ультракороткого действия, не проявляющий внутренней симпатомиметической, альфа-блокирующей активности и мембраностабилизирующих

Таблица 2. Классификация бета-адреноблокаторов по Ж.Д. Кобалавой, Ю.В. Котовской [4]

Неселективные ( $\beta_1 + \beta_2$ )-адренергические антагонисты		Селективные $\beta_1$ -адренергические антагонисты		$\alpha_1$ - и $\beta$ -адренергические антагонисты
Без ВСА	С ВСА	Без ВСА	С ВСА	
Надолол Пропранолол Тимолол Соталол	Пиндолол Оксипролол Картеолол Пенбутолол Алпронолол	Атенолол Эсмолол Метопролол Бисопролол Бетаксолол Небиволол	Ацебутолол Целипролол	Карведилол (Без ВСА) Буциндолол (С ВСА) Лабеталол (С ВСА)

Примечание: пиндолол, целипролол, карведилол, лабеталол —  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами.

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики бета-адреноблокаторов по В.И. Метелице [7] с дополнениями

Лекарственное средство	$\beta_1$ -селективность	Всасываемость в ЖКТ, %	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Липофильность	Метаболизм, пути выведения
Ацебутолол	±	50	20—60	3—4	0	Печень/почки
Атенолол	+	50	40—50	6—9	0	Почки
Бетаксолол	+	> 95	80—90	15—24	Умеренная	Печень/почки
Бисопролол	+	> 90	85	11	Умеренная	Печень/почки
Карведилол	+	> 90	20—24	6—7	Умеренная	Печень
Лабеталол	—	60	60	3—6	Низкая	Печень
Метопролол	+	> 90	50	3—4	Высокая	Печень
Надолол	—	30	30	14—24	Низкая	Почки
Оксспренолол	—	70—95	30—60	1—4	Высокая	Печень
Пиндолол	—	> 90	90	3—4	Высокая	Печень/почки
Пропранолол	—	> 90	30	2—5	Высокая	Печень
Соталол	—	> 75	> 75	5—13	0	Печень/почки
Тимолол	—	> 90	70	4—5	Высокая	Печень/почки
Целипролол	+	30	30—70	4—6	Умеренная	Почки/печень
Эсмолол	+	—	100	9 мин	Низкая	Почки

свойств. Представлен только инфузионной формой. Период полувыведения составляет 9 мин. При этом все эффекты эсмолола устраняются в течение 30 мин после прекращения инфузии

#### **Применение бета-блокаторов при остром инфаркте миокарда (ОИМ)**

Изучение эффективности бета-адреноблокаторов при инфаркте миокарда (ИМ) берет начало с 60-х годов, с момента синтеза пропранолола и продолжается по настоящее время.

Применение бета-блокаторов при ОИМ направлено на предупреждение нежелательных последствий симпатикоадреналовой активации, ограничение зоны повреждения миокарда и предупреждение жизнеугрожающих аритмий [23, 41]. В исследованиях степень повреждения миокарда при инфаркте оценивали в соответствии с данными концентрации КФК в плазме крови и анализа основных зубцов ЭКГ. Показано, что внутривенное введение бета-блокаторов в первые часы от начала ОИМ приводит к уменьшению болевого синдрома

и концентрации КФК в плазме крови, частоты фибрилляции желудочков и меньшим изменениям зубца R на ЭКГ, чем в группе плацебо [14]. Также отмечено, что у больных, принимавших бета-адреноблокаторы концентрация ионов калия в сыворотке крови сохранялась в пределах нормальных значений, в отличие от группы контроля [27].

Назначение бета-блокаторов при ОИМ для вторичной профилактики после ИМ направлено в первом случае, благодаря антиишемическому эффекту препаратов, на спасение миокарда, во втором, в сочетании с ингибиторами АПФ, на замедление ремоделирования сердца, являющегося основой ХСН.

Пероральный прием бета-блокаторов рекомендуется всем пациентам с ОИМ, не имеющим противопоказаний к их приему (см. ниже), у кого терапия может быть начата в течение 12 ч от начала ИМ, независимо от проведения тромболитической терапии или первичной ангиопластики — уровень доказанности — класс I, уровень — A [47].

Эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют внутривенное введение бета-блокаторов пациентам с ОИМ, в связи с I классом доказанности, в следующих случаях:

- при ангинозной боли, резистентной на введение наркотических средств или рецидиве болевого синдрома;
- для контроля гипертензии, синусовой тахикардии (если нет признаков СН);
- для профилактики внезапной сердечной смерти;
- при суправентрикулярных аритмиях;
- при длительной желудочковой тахикардии.

При перечисленных показаниях предпочтительно начинать лечение с внутривенного введения бета-блокаторов с коротким периодом полувыведения, с последующим переходом на прием *per os* (дозировки представлены в табл. 4).

Следует отметить, что внутривенное введение бета-блокаторов требует тщательного мониторинга сердечного ритма, мониторинга

электрокардиограммы, уровня АД, а также регулярного осмотра и аускультации больных.

Противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов:

- интервал P—Q более 0,24 с;
- ЧСС менее 50 в 1 мин;
- уровень САД менее 90 мм рт. ст.;
- атриовентрикулярная блокада II—III степени (если нет электрокардиостимулятора);
- бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких;
- выраженная сердечная недостаточность.

Назначение бета-блокаторов пациентам с ОИМ в первые часы от начала заболевания изучено в двух крупномасштабных исследованиях *ISIS-1* и *MIAMI*. В многоцентровом исследовании *ISIS-1* [28], включившем 16 000 больных, из них 80% в первые 8 часов от начала заболевания, при назначении атиенолола (по 5—10 мг внутривенно с последующим переходом на пероральный прием в дозировке 100 мг/сут в течение 1 нед), отмечено существенное снижение летальности через 7 дней (3,7% в группе атиенолола и 4,6% в группе плацебо), что позволило сделать вывод о спасении 6 жизней из 1000 леченых. Существенное снижение летальности — на 15% ( $P < 0,04$ ) — наблюдалось через 1 сутки, что объяснялось меньшим размером инфаркта, и сохранялось через 1 месяц, через 1 год (сердечно-сосудистая летальность составила 10,1% в группе, получавшей атиенолол, и 11,3% в группе контроля). Вместе с тем в плацебо-контролируемом исследовании *MIAMI* [48], включившем 5748 больных с ОИМ в первые 24 часа от начала заболевания с применением метопролола (вводился внутривенно трижды по 5 мг с интервалом 2 мин с последующим переходом на пероральный прием в течение 15 дней), 15-дневная летальность уменьшалась недостоверно (на 13%) в сравнении с группой плацебо.

Таблица 4. Дозировки бета-блокаторов, рекомендуемые при ИМ. Консенсус по бета-блокатором Европейского общества кардиологов [47]

Препарат	Начальная доза, внутривенно	Поддерживающая доза
Атиенолол	В/в 5 мг через 5 мин + 5 мг	<i>Per os</i> : 50—100 мг/сут
Метопролол	В/в 2,5—5 мг болюс за 2 мин, через 5 мин + 5 мг через 5 мин + 5 мг	<i>Per os</i> : 25—100 мг каждые 12 ч
Пропранолол	В/в 1 мг, при необходимости инъекции повторяют с 2-мин интервалами (максимальная доза 10 мг)	<i>Per os</i> : 0,10—0,20 мг/кг, 80—240 мг/сут
Эсмолол	Болюс 0,5 мг/(кг×мин) в течение 2—5 мин	В/в инфузия: 0,05—0,3 мг/(кг×мин)

В метаанализе 28 клинических исследований [53], включившем 27 000 пациентов, с внутривенным введением бета-адреноблокаторов, установлено существенное снижение кратковременной летальности с 4,3 до 3,7% (7 спасенных жизней на 1000 пациентов) и частоты повторных ИМ на 18% ( $P < 0,001$ ). Подобные данные по достоверному снижению летальности в среднем на 12—13% получены по результатам 80 исследований, включившим 60 669 больных [22].

Бета-блокаторы, назначенные в первые 1—2 часа от появления болевого синдрома могут ограничить размер инфаркта, причем как и в случае проведения тромболитического лечения для спасения миокарда ограничено. Тромболитическое лечение не является противопоказанием для внутривенного введения бета-блокаторов (атенолола, метопролола) с последующим переходом на пероральный прием. Причем в большинстве исследований тромболитическую терапию и введение бета-блокаторов проводили одновременно [13, 50].

Так, в исследовании *ТІМІ-ІІВ* [40] наряду с тканевым активатором плазминогена 1434 пациентам назначали метопролол, из них 720 бета-блокаторов вводили внутривенно с последующим переходом на пероральный прием и 714 пациентам метопролол назначали перорально с 6-х суток от начала заболевания. Не отмечено существенных различий летальности в ближайший и отдаленный период между группами. Вместе с тем при раннем назначении наблюдался антиишемический эффект бета-блокатора, о чем свидетельствовало уменьшение частоты повторных инфарктов (2,7 против 5,1% в группе плацебо,  $P = 0,02$ ) и возвратной ишемии (18,8 против 24,1%,  $P < 0,02$ ).

После завершения исследования *GUSTO-I* [37], в котором сравнивали тромболитические средства стрептокиназа и тканевой активатор плазминогена, сопоставлены два режима раннего внутривенного введения атенолола с последующим переходом на пероральный прием и отсроченного перорального приема, что показало преимущества последнего. Кроме того, в этом исследовании отмечено: раннее внутривенное введение атенолола увеличивало риск смерти (относительный риск 1,3; 95% доверительный интервал от 1,0 до 1,5;  $P = 0,02$ ), развития СН, кардиогенного шока, возвратной ишемии, потребности во временной электрокардиостимуляции.

Таким образом, данные исследований не поддерживают практику раннего внутривенного введения бета-блокатора при проведении тромболитического и первичной чрескожной интервенции всем пациентам с ОИМ. Вместе с тем в недавно завершённых исследованиях по первичной ангиопластике при ОИМ *Stent-PAMI*, *Air-PAMI* и *CADILLAC* [25, 26, 30] продемонстрировано снижение летальности благодаря назначению бета-блокаторов до проведения первичной чрескожной интервенции.

#### **Вторичная профилактика после ИМ**

После ИМ длительный прием бета-блокаторов *per os* рекомендован всем пациентам, не имеющим

противопоказаний — уровень доказанности — класс I, уровень — A [47].

Основанием для рекомендации длительного приема бета-блокаторов являются такие фармакологические эффекты этой группы лекарственных средств, как снижение эффектов симпатической стимуляции, предупреждение разрыва атеросклеротической бляшки и развития коронарного тромбоза, желудочковой аритмии и внезапной смерти. Бета-адреноблокаторы посредством уменьшения секреции ренина снижают концентрацию альдостерона в плазме крови, предупреждают развитие гипокалиемии. Благоприятные эффекты бета-блокаторов наблюдались в первые 12—18 месяцев после ИМ [21]. В одном из исследований отмечено снижение летальности при приеме бета-адреноблокаторов в течение 72 месяцев в сравнении с группой контроля [39]. При длительном приеме неселективных бета-блокаторов возможно изменение показателей липидного спектра крови, в частности увеличение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина высокой плотности, что повышает риск прогрессирования атеросклероза [1].

В исследованиях и метаанализах продемонстрировано, что бета-адреноблокаторы снижают летальность и частоту реинфарктов на 20—25% у пациентов, перенесших ИМ. Позитивные результаты получены в плацебо-контролируемых исследованиях с пропранололом, метопрололом, тимололом, ацебутололом и карведилолом [20, 24, 26, 45]. В систематическом обзоре, посвященном оценке эффективности бета-блокаторов у больных после ИМ, Freemantle N. и соавторы показали меньшую эффективность этой группы препаратов в исследованиях с атенололом, алпренололом, окспренололом, ксамотеролом [21]. Метаанализ 82 исследований (31 с длительным периодом наблюдения) показал, что длительный прием бета-блокаторов уменьшает заболеваемость и летальность после ИМ, даже при совместном назначении с аспирином, фибринолитиками или ингибиторами АПФ [21]. Отмечено снижение за год 1,2 смерти на 100 леченных бета-блокаторами после ИМ, что означает: около 84 пациентов требуется пролечить в течение 1 года, чтобы предупредить 1 смерть. Чтобы предупредить 1 нефатальный повторный инфаркт, необходимо пролечить 107 больных в течение 1 года. Ретроспективный анализ *Cooperative Cardiovascular Project* [24], включавший 200 000 больных с ИМ, получавших бета-блокаторы, показал снижение летальности независимо от возраста, расовой принадлежности, наличия заболеваний легких, сахарного диабета, артериального давления, фракции выброса, частоты сердечных сокращений, почечной функции и лечения, проведенного в стационаре, включая реваскуляризацию миокарда.

В Норвежском плацебо-контролируемом исследовании [36] применение тимолола с 7—28-го дня от начала ОИМ в течение 25 месяцев наблюдалось уменьшение летальности с 9,8 до 7,2% (26 спасенных жизней на 1000 леченных). Отмечено существенное

твенное снижение внезапной смерти и реинфарктов. К тому же благоприятное влияние тимолола на выживаемость сохранялось в течение 6 лет.

В плацебо-контролируемое исследование **ВНАТ** [44] назначение пропранолола с 5—21-го дня после ОИМ и прием препарата в течение 2 лет приводили к снижению летальности на 25% (25 спасенных жизней на 1000 леченых). Следует отметить, что в исследовании ВНАТ у 19% больных с ОИМ из группы плацебо и 18% основной группы перед включением в исследование в анамнезе была компенсированная или легкая стадия ХСН. Через 25 мес лечения в группе плацебо ХСН развилась примерно у такого же количества пациентов, как и в группе, получавшей пропранолол — 12,6 и 14,8% соответственно. При этом частота внезапной смерти в группе пропранолола была в три раза меньше (47% снижение частоты внезапной смерти у больных с клиникой СН или СН в анамнезе, в сравнении с 13% снижением у больных без СН). Полученные данные подтвердили, что у пациентов с компенсированной СН возможен длительный прием бета-блокаторов.

В исследовании **APSI** [15], включившем пациентов высокого риска с 2—22-го дня после ОИМ, наблюдалось 48% снижение летальности, связанное с лечением бета-блокаторами.

В **CAPRICORN** [46] — 1959 пациентов с ОИМ со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\leq$  40%), получавших ингибиторы АПФ, рандомизированных со 2—21-го дня от начала заболевания — смертность от всех причин была меньше в группе карведилола, чем в группе плацебо (12 против 15%). Результаты этого исследования подтвердили возможность применения бета-блокаторов у больных высокого риска с ослабленной функцией ЛЖ или СН после ИМ и продемонстрировали, что благоприятные эффекты бета-блокаторов наблюдаются также у пациентов, получавших реперфузионную терапию и ингибиторы АПФ.

В исследовании П. Рочон и соавторы [10] — 13623 больных в возрасте 66 лет и старше, выписавшихся из больницы после ИМ — показано, что у 8232 пациентов без СН в анамнезе применение бета-адреноблокаторов означало 43% сокращение частоты последующей одногодичной госпитализации по поводу СН, по сравнению с пациентами, которым эти лекарственные средства не назначали. Среди 4681 пациентов, которым рекомендованы бета-блокаторы, риск госпитализации был выше в группе высоких доз, чем в группе низких. У

пациентов, получавших бета-блокаторы, степень риска смертности была меньше при всех дозировках (низких, стандартных и высоких) в сравнении с теми, кто не получал эти препараты. Таким образом, поддерживается целесообразность начала терапии бета-блокаторами с низких доз с последующим увеличением дозировки и ориентировкой на переносимость.

Несмотря на то что благоприятные эффекты бета-блокаторов отмечены в большой популяции пациентов после ИМ, более существенное влияние длительной терапии наблюдалось у пациентов с высоким риском (то есть с доказанным большим или передним ИМ). Продолжается дискуссия о назначении бета-блокаторов пациентам с низким риском (молодые, пациенты с реваскуляризацией без предшествующего ИМ, остаточной ишемии или желудочковой аритмии и нормальной функцией левого желудочка), получающим бета-блокаторы в связи с их благоприятным долгосрочным прогнозом. У пациентов с ХИБС и с атеросклеротическим поражением сосудов, в частности сонной артерии, отмечены благоприятные эффекты комбинированной терапии статинов и бета-блокаторов [49]. Отмечены благоприятные эффекты у больных с высоким риском (поздние желудочковые аритмии, постинфарктная ишемия, ИМ в анамнезе с Q-зубцом и без зубца Q и пожилых пациентов) [31].

В соответствии с данными клинических исследований, благоприятные эффекты бета-блокаторов в снижении повторных ИМ и летальности могут фактически превосходить их риск, даже у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, выраженным поражением периферических сосудов, при интервале PR до 0,24 с и умеренной левожелудочковой недостаточностью [17]. Это также подчеркивает, что применение бета-блокаторов у таких больных является надежным. Побочные эффекты не отмечены.

Таким образом, приведенные данные об эффективности и безопасности применения бета-адреноблокаторов у пациентов с ОИМ и во вторичной профилактике ИМ показали, что они существенно снижают риск смерти, частоту госпитализаций, возникновение кардиоваскулярных катастроф. Учет фармакокинетики различных бета-блокаторов позволит осуществить обоснованный выбор препарата и улучшить качество лечения пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т.  $\beta$ -блокаторы и кардиологический континуум. Новая концепция активного вмешательства // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4. — № 1.
2. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Выпуск 2. Перевод с англ. М.: МедиаСфера, 2003. — С. 111—247.

3. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. — М.: Реафарм, 2003. — 244 с.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в вопросах и ответах. Под ред. члена-корреспондента РАМН В.И. Моисеева. — М., 2002. — 100 с.
5. Лопатин Ю.М. Как правильно выбрать самый нужный  $\beta$ -блокатор среди лучших? // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4. — № 1. — С. 41—42.

6. *Мареев В.Ю.* Прогресс в кардиологии на рубеже веков: новые возможности комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность.— 2003.— Т. 4.— № 1.

7. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.— М.: Медпрактика, 1996.— С. 123—160.

8. *Мареев В.Ю.* Дилатренд в лечении сердечной недостаточности: только  $\beta$ -блокатор или новый класс нейрорегуляторных модуляторов? // Сердечная недостаточность.— 2004.— Т. 5.— № 2.— С. 60—62.

9. *Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е.* Фармакотерапия гипертонической болезни. Руководство.— М.: Издательский дом «Русский врач».— 2002.— 128 с.

10. *Рочон П., Ту Д., Эндерсон Д. и др.* Предварительное сообщение: частота сердечной недостаточности и однолетней выживаемости у пожилых людей, получающих низкие дозы  $\beta$ -блокаторов после инфаркта миокарда // Международный медицинский журнал.— 2000.— № 6.— С. 494—501.

11. *Староверов И.И.*  $\beta$ -блокаторы при лечении больных с острыми коронарными синдромами // Сердце.— 2002.— Т. 1.— № 1.— С. 42—43.

12. *Сторожаков Г.И.* Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность.— 2001.— Т. 2.— № 1.— С. 27—28.

13. *Barron H.V., Rundle A.C., Gore J.M. et al.* For the Participants in the national registry of myocardial infarction-2. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator // Am. J. Cardiol.— 2000.— Vol. 85.— P. 294—298.

14. *Basu S., Senior R., Raftery E.B. et al.* The association between cardiac events and myocardial ischaemia following thrombolysis in acute myocardial infarction and the impact of carvedilol // Eur. Heart J.— 1996.— Vol. 17.— P. 43—47.

15. *Boissel J.P., Leizorovicz A., Picolet H. et al.* Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol // Am. J. Cardiol.— 1990.— Vol. 66.— P. 251—260.

16. *Bouzamondo A., Hulot J.S., Sancher P. et al.* Beta-Blocker treatment in heart failure // Fundam. Clin. Pharmacol.— 2001.— Vol. 15.— P. 95—109.

17. *Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al.* Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— Vol. 37.— P. 1950—1956.

18. *Cruickshank J.M., Prichard B.N.C.* Beta-adrenoreceptors. In: Cruickshank J.M., Prichard B.N.C., editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone; 1996.— P. 9—86.

19. *Feuerstein G.Z., Bril A., Ruffolo R.R.* Protective effects of carvedilol in the myocardium // Am. J. Cardiol.— 1997.— Vol. 80.— P. 41L—45L.

20. *Francis G., W.H. Wilson Tang.*  $\beta$ -blockers and reverse remodeling: what are the implications? // Am. Heart J.— 2003.— Vol. 145.— N 2.— P. 200—201.

21. *Freemantle N., Cleland J., Young P. et al.* Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis // BMJ.— 1999.— Vol. 318.— P. 1730—1737.

22. *Frishman W.H.* Carvedilol // N. Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 339.— P. 1759—1765.

23. *Gheorghide M., Goldstein S.* Blockers in post-myocardial infarction patients // Circulation.— 2002.— Vol. 106.— P. 394—398.

24. *Gottlieb S., McCarter R., Vogel R.* Effect of beta blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction // N. Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 338.— P. 489—497.

25. *Halkin A., Nikolsky E., Aymong E. et al.* The survival benefit of periprocedural beta-blockers in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty is determined by use of these drugs before admission // Am. J. Cardiol.— 2003.— Vol. 92.— Suppl. L.— P. 228L.

26. *Harjai K.J., Stone G.W., Boura J. et al.* Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol.— 2003.— Vol. 91.— P. 655—660.

27. *Houghton T., Freemantle N., Cleland J.G.F.* Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomized trials // Eur. Heart Failure.— 2000.— Vol. 2.— P. 333—340.

28. *ISIS-I (First International Study of Infarct Survival) collaborative group.* Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-I // Lancet.— 1986.— Vol. II.— P. 57—66.

29. *Kendall M.J.* Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers // Am. J. Cardiol.— 1997.— Vol. 80.— P. J15—J19.

30. *Kerns S.J., Arguya K.J., Boura J. et al.* Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2), No surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials // Circulation.— 2003.— Vol. 108 (Suppl. IV).— P. 416—417.

31. *Kukin M.L., Kalman J., Charney R. et al.* Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure // Circulation.— 1999.— Vol. 102.— P. 2646—2651.

32. *Lotze U., Heinke S., Fritzenwanger M. et al.* Carvedilol inhibits platelet-derived growth factor-induced signal transduction in human cardiac fibroblasts // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 2002.— Vol. 39.— P. 576—589.

33. *Lowes B.D., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al.* Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents // N. Engl. J. Med.— 2002.— Vol. 346.— P. 1357—1365.

34. *Maack C., Cremers B., Flesch M. et al.* Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium // Br. J. Pharmacol.— 2000.— Vol. 130.— P. 1131—1139.

35. *Matsuda Y., Akita H., Terashima M. et al.* Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease // Am. Heart J.— 2000.— Vol. 140.— P. 753—759.

36. *Pedersen T.R.* Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 313.— P. 1055—1058.

37. *Pfisterer M., Cox J.L., Granger C.G. et al.* Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction. The GUSTO-I experience. Global utilization of streptokinase and TPA (alteplase) for occluded coronary arteries // J. Am. Coll. Cardiol.— 1998.— Vol. 32.— P. 634—640.

38. *Plewan A., Lehmann G., Ndrepepa G. et al.* Maintenance of sinus rhythm after electrical cardio version of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol // Eur. Heart J.— 2001.— Vol. 22.— P. 1504—1510.

39. *Plsson G., Oden A., Johansson I. et al.* Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2 to 7 year follow-up // Eur. Heart J.— 1988.— Vol. 9.— P. 365—372.

40. *Roberts R., Rogers W.J. et al.* Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI) IIB // Circulation.— 1991.— Vol. 83.— P. 422—437.

41. *Senior R., Basu S., Kinsey C. et al.* Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after

acute myocardial infarction // *Am. Heart J.*— 1999.— Vol. 137.— P. 646—652.

42. *Shizukuda Y., Buttrick P.M., Geenen D. et al.* Beta-adrenergic stimulation causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy // *Am. J. Physiol.*— 1998.— Vol. 275.— P. 961—968.

43. *Steeds R.P., Birchall A.S., Smith M. et al.* An open label, randomized, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation // *Heart.*— 1999.— Vol. 82.— P. 170—175.

44. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial // *JAMA.*— 1981.— Vol. 246.— P. 2073—2074.

45. 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.— Vol. 9.— P. 8—16.

46. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet.*— 2001.— Vol. 357.— P. 1385—1390.

47. The Force Members, J. Lopez-Sendon, Chairperson, K.Swedberg et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on beta-blockers of

the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 25.— P. 1341—1362.

48. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI) // *Am. J. Cardiol.*— 1985.— Vol. 56.— P. 1G—57G.

49. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 28—66.

50. *Van de Werf F., Janssens L., Brzostek T. et al.* Short term effect of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agents or a specific bradycardia agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1993.— Vol. 22.— P. 407—416.

51. *Van der Does R., Hauf-Zachariou U. et al.* Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.*— 1999.— Vol. 83.— P. 643—649.

52. *Waagstein F.* Beta-Blockers in congestive heart failure: the evolution of new treatment concept-mechanism of action and clinical implications // *J. Clin. Basic Cardiol.*— 2002.— Vol. 5.— P. 215—223.

53. *Yusuf S., Lessem J., Pet J. et al.* Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials // *J. Hypertens.*— 1993.— Vol. 11.— Suppl. 4.— P. S61—S73.

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ. Частина I. ВИКОРИСТАННЯ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

О.Я. Бабак, І.І. Князькова

Статтю присвячено клінічній фармакології бета-адреноблокаторів та огляду клінічних досліджень щодо їхнього застосування у хворих на інфаркт міокарда.

## CLINICAL EFFECTIVENESS OF BETA-BLOCKERS. Part I. USING IN THE TREATMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION

O.Ya. Babak, I.I. Knyazkova

The article is devoted to the clinical pharmacology of beta-blockers and analysis of clinical trials of their use in patients with myocardial infarction.