

ПРИМЕНЕНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Н.П. Копица, Я.В. Дыкун, Н.В. Титаренко, О.В. Петюнина, Н.В. Белая

ГУ «Институт терапии имени А.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, острый инфаркт миокарда.

Блокаторы бета-адренергических рецепторов представляют собой довольно разнородный класс препаратов по своим фармакологическим особенностям. В настоящей статье суммированы и систематизированы данные о применении их пациентами с инфарктом миокарда (ИМ) как в острый, так и постинфарктный период.

История применения β -адреноблокаторов при остром ИМ насчитывает более 50 лет. За это время детально изучены механизмы их действия, особенности различных представителей этого класса препаратов, уточнены и в ряде случаев пересмотрены показания к их применению. Сегодня по результатам многочисленных рандомизированных многоцентровых исследований (BHAT, MIAMI, ISIS-1, CAPRICORN) [7, 20, 30, 31] β -адреноблокаторы признаны препаратами первой линии в терапии пациентов с острым ИМ.

Метаанализ результатов многочисленных клинических исследований показал, что в случаях раннего назначения (в 1-е сутки возникновения ИМ) β -адреноблокаторов смертность снижается на 23% [13]. Хотя большинство из этих исследований проводили в 70—80-е годы XX века, в так называемую дотромболитическую эру, результаты были подтверждены в недавно завершившемся исследовании CAPRICORN, в котором пациенты подверглись реперфузионной терапии [30].

Теоретическим обоснованием использования β -адреноблокаторов при ИМ является блокада ими специфических рецепторов: β_1 , β_2 .

Устранение симпатической активации на сердце путем блокады β -рецепторов приводит, соответственно, к следующим результатам:

- синоатриальный узел — уменьшение частоты сокращений сердца (ЧСС);
- атриовентрикулярный узел — уменьшение скорости проведения импульса;
- предсердия — уменьшение сократимости;
- желудочки сердца — уменьшение сократимости, скорости проведения импульсов и автоматизма идиовентрикулярных пейсмейкеров;

- сосуды — констрикция артерий, в том числе коронарных.

Блокада α -адренорецепторов (этим свойством обладает карведилол, лабеталол) обеспечивает дилатацию артерий и вен.

Фармакологические аспекты

В целом фармакологический класс β -адреноблокаторов неоднороден, отдельные препараты значительно отличаются друг от друга по ряду признаков, поэтому говорить о класс-специфическом (свойственном всем препаратам этой группы) эффекте у больных кардиологического профиля, по-видимому, не корректно.

Что определяет фармакологические различия β -адреноблокаторов?

1. Наличие селективности — свойства избирательно блокировать β_1 -рецепторы, оказывая при этом минимальное влияние на β_2 -рецепторы. Неселективные β -адреноблокаторы способны соответственно блокировать как β_1 -, так и β_2 -рецепторы. Селективные препараты этого класса оказывают свое влияние только на β_1 -рецепторы, однако кардиоселективность является относительной и значительно уменьшается или вообще утрачивается с увеличением дозы препарата. Необходимо отметить, что в здоровом сердце преобладают β_1 -рецепторы, в то время как при заболеваниях сердца, в том числе хронической сердечной недостаточности (СН), увеличивается удельный вес β_2 -рецепторов. Это обуславливает обоснование целесообразности блокады обоих видов рецепторов для защиты сердца от патологического влияния катехоламинов на миокард (концепция «полной адренергической блокады»).

2. Внутренняя симпатомиметическая активность — некоторые β -адреноблокаторы имеют слабый агонистический ответ, могут блокировать и стимулировать β -адренорецептор (внутренней симпатомиметической активностью обладают пиндолол, целипролол, ацебутолол, буциндолол).

β -Адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью в отличие от препаратов без указанного свойства:

а) в меньшей степени снижают ЧСС в покое и сердечный выброс;

б) меньше ограничивают насосную функцию при ишемической болезни сердца (ИБС);

в) в той или иной мере препятствуют повышению периферического сосудистого сопротивления;

г) им менее свойственно вызывать бронхоконстрикцию (подобно кардиоселективным β -адреноблокаторам);

д) реже вызывают синдром отмены;

е) в меньшей степени оказывают атерогенное влияние на липопротеиновый профиль плазмы крови больных.

Клинические исследования дают основания считать, что использование β -адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью у больных ИБС на сегодняшний день не рационально, поскольку эти препараты, очевидно, оказывают менее выраженный антиангинальный эффект по сравнению со средствами, лишенными внутренней симпатомиметической активности. Показаниями к их применению являются выраженный периферический атеросклероз и obstructивные изменения в бронхиальной системе.

3. Периферическая вазодилатация — часть β -адреноблокаторов вызывает периферическую вазодилатацию, которая реализуется через блокаду α_1 -адренорецепторов (карведилол, лабеталол), агонизм к β_2 -адренорецепторам (целипролол) или механизмы, не зависящие от блокады β -адренорецепторов (буциндолол, небиволол).

4. Гидро- или липофильность. Липофильные препараты (метопролол, пропранолол, тимолол) быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, но подвергаются значительному метаболизму в стенке кишечника и в печени (эффект первого прохождения), поэтому их биодоступность при пероральном применении низкая (10—30%). Вещества этих препаратов могут накапливаться у пациентов со сниженным печеночным кровотоком, например, у лиц пожилого возраста, при застойной СН или при циррозе печени. Липофильные препараты характеризуются коротким периодом полувыведения и легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Этот факт может частично обуславливать их положительное влияние на частоту развития внезапной сердечной смерти у кардиологических пациентов и в то же время возникновение побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, парестезии, депрессия, ночные кошмары, преходящее нарушение зрения).

Гидрофильные препараты (атенолол, эсмолол) не полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта и выделяются в неизменном виде или как активные метаболиты через почки. Характеризуются более длительным периодом полувыведения (6—24 ч) и не взаимодействуют с другими препаратами, которые метаболизируются пе-

ченью. Плохо проникают в центральную нервную систему. Период полувыведения увеличивается при снижении скорости клубочковой фильтрации (у лиц пожилого возраста, при почечной недостаточности).

5. Мембраностабилизирующая активность — «хинидиноподобная» активность. По данным В.И. Метелицы (2002), при применении β -адреноблокаторов в терапевтических дозах мембраностабилизирующая активность не имеет практического значения.

Механизм действия β -адреноблокаторов, оказывающий благоприятное воздействие при остром ИМ

У пациентов с ИМ β -адренергическая блокада приводит к следующим положительным эффектам:

- снижение потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения ЧСС;

- снижение артериального давления (АД) и сократительной способности миокарда;

- улучшение миокардиального кровотока за счет увеличения времени диастолической коронарной перфузии;

- противодействие прямому токсическому влиянию катехоламинов на миокард.

Хотя β -адреноблокаторы не способны устранить причину ишемии миокарда, они оказывают защитное действие на β -адренорецепторы сердца от сверхстимуляции норадреналином, который при таком состоянии высвобождается в огромных количествах из адренергических нервных окончаний в сердце. Это подтверждается экспериментальными данными о возможности с помощью β -адреноблокаторов вызывать уменьшение размера ИМ, а также клиническими исследованиями и наблюдениями, свидетельствующими о способности указанных препаратов уменьшать выраженность ангинозного синдрома, количество угрожающих жизни желудочковых аритмий, размер ИМ, частоту остановок сердца и развития повторных ИМ, а также возможных разрывов сердца.

Таким образом, при назначении блокаторов β -адренергических рецепторов при ИМ преследуются следующие цели:

• уменьшение ишемического повреждения, которое реализуется за счет способности препаратов снижать ЧСС, сократимость миокарда и АД. Этот эффект приводит в конечном итоге к уменьшению потребности миокарда в кислороде и ограничению зоны повреждения. Увеличение времени диастолической коронарной перфузии способствует улучшению перфузии субэндокардиальных слоев миокарда;

• предотвращение и купирование электрической нестабильности желудочков, связанной с активацией симпатoadrenalовой системы (САС) в первые дни заболевания, профилактика внезапной сердечной смерти. Антиаритмический эффект обусловлен прямым электрофизиологическим влиянием на сердце (уменьшение ЧСС, снижение спонтанной импульсации эктопических водителей

Таблица 1. Классификация β -адреноблокаторов

β -Адреноблокатор	Кардио- селективность	ВСА	Липофильность	Формы для в/в введения	Метаболизм/ пути выведения	Период полувыведения, ч
Атенолол	+	—	Низкая	+*	Почки	6—9
Карведилол	—	—	Умеренная		Печень	6
Лабеталол	—	—	Низкая	+	Почки/печень	3—6
Соталол	—	—	Низкая	+*	Печень/почки	5—13
Метопролол	+	—	Высокая	+	Печень	3—4
Тимолол	—	—	Высокая		Печень/почки	4—5
Пиндолол	—	+	Высокая		Печень/почки	3—4
Бетаксолол	+	—	Умеренная		Печень/почки	15—24
Пропранолол	—	—	Высокая	+	Печень	2—5
Бисопролол	+	—	Умеренная		Печень/почки	11
Ацебутолол	+	—	Умеренная		Печень/почки	3—4
Целипролол	+	+	Умеренная		Почки/печень	4—6
Небиволол	+	—	Высокая		Почки/печень	10—11
Эсмолол	+	—	Низкая	+*	Почки	9 мин

Примечания. * Лекарственные формы препаратов для внутривенного введения не зарегистрированы в Украине;
ВСА — внутренняя симпатомиметическая активность.

ритма, замедление проведения и увеличение рефракторного периода атриовентрикулярного узла).

Учитывая выраженный эффект β -адреноблокаторов при хронической СН, связанный с влиянием на патологическую активацию нейрогормональных систем и патологическое ремоделирование левого желудочка, еще одной целью является предотвращение развития и прогрессирования СН у больных с острым ИМ при раннем назначении и последующем длительном приеме этих препаратов в постинфарктный период.

Показания при остром ИМ

В острой фазе заболевания (в первые 12 ч) пероральные β -адреноблокаторы показаны всем пациентам, у которых нет противопоказаний (класс I, уровень доказательств A) на неопределенное время [6, 33].

Целесообразность внутривенного введения блокаторов β -адренергических рецепторов в первые часы ИМ следует рассматривать при рецидивирующем болевом синдроме, резистентном к введению опиатов, возникновении новых эпизодов ишемии, для коррекции гипертензии, тахикардии и аритмий, с последующим переходом на пероральный прием препаратов [22].

Благоприятный эффект β -адреноблокаторов наблюдается у пациентов с систолической дисфункцией с симптомами СН или без них. Положительный эффект β -блокаторов сохраняется независимо от проведения реперфузионной терапии/реваскуляризации, применения антитромботических препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или статинов.

Противопоказания к применению β -адреноблокаторов

Абсолютные противопоказания:

- симптоматическая брадикардия;
- систолическое АД менее 80 мм рт. ст.;
- симптомы периферической гипоперфузии и/или кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени в отсутствие кардиостимулятора;
- тяжелые обструктивные заболевания дыхательных путей;
- СН выше II класса по Killip;
- терапию β -адреноблокаторами не следует проводить, если пациент получает инфузии допамина, добутамина.

Относительные противопоказания

Существуют сопутствующие заболевания, являющиеся относительными противопоказаниями для назначения β -адреноблокаторов у пациентов с острым ИМ. Однако в большинстве случаев при остром ИМ с сопутствующими заболеваниями польза применения β -адреноблокаторов превышает возможный риск. Пациентам с этими состояниями должны быть назначены β -адреноблокаторы, если не возникают абсолютные противопоказания. Эти состояния следующие:

- асимптоматическая брадикардия, ЧСС 50—60 в 1 мин;
- первая степень атриовентрикулярной блокады;
- сахарный диабет;
- заболевания периферических артерий;
- хронические обструктивные заболевания легких легкой или средней тяжести;
- СН легкой или умеренной степени.

Побочные эффекты

Известны такие побочные эффекты β -адреноблокаторов, как слабость, депрессия, сексуальная дисфункция, головокружение, трудности в распознавании гипогликемических состояний при диабете, однако частота и выраженность этих нарушений достаточно низкая.

Выбор препарата

Выбор препарата, согласно практике медицины, основанной на доказательствах, должен учитывать результаты крупных многоцентровых исследований, национальные рекомендации и фармакологические особенности препарата, которые потенциально могут принести пользу в терапии таких больных.

Доказательная база значительно варьирует у отдельных препаратов и различается по уровню доказательности.

Выбор препарата для внутривенного применения

В больших многоцентровых исследованиях у пациентов с ИМ доказательства эффективности при внутривенном применении были получены для атенолола (снижение летальности, ISIS-I, 1986) [20] и метопролола (снижение частоты развития нефатальных реинфарктов у пациентов после проведения тромболитической терапии, TIMI-III, 1989) [29]. Эффективность пропранолола, первого препарата этого класса, подтверждена на основании целого ряда не крупных исследований с аналогичными результатами до внедрения в широкую клиническую практику системной тромболитической терапии [7, 10]. Необходимо отметить, что сравнительных исследований эффективности этих препаратов не проводили.

В исследовании ISIS-I, включившем более 16000 пациентов с подозрением на ИМ, поступивших в течение 12 ч от начала развития симптомов, немедленное внутривенное применение атенолола в дозе от 5 до 10 мг с последующим переходом на пероральный прием 100 мг в день приводило к снижению 7-дневной летальности с 4,3 до 3,7% (6 спасенных жизней на 1000 леченых). Польза от применения препарата была преимущественно связана с предупреждением развития разрыва миокарда. Различия в летальности между пациентами, получавшими и не получавшими атенолол, становилось очевидным к концу первых суток и сохранялось через 1 мес и через 1 год [20].

В настоящее время на рынке Украины зарегистрирован β -адреноблокатор с внутривенной формой введения — метопролол («Беталок»). Каковы его фармакологические особенности и какова доказательная база по применению у пациентов с острым ИМ?

В исследовании MIAMI [31], проведенном в «до-тромболитическую эру», 5778 пациентов с подозрением на ИМ были рандомизированы к внутривенному назначению метопролола с переходом на последующий прием внутрь или к плацебо. В течение года после ИМ смертность в обеих группах не

различалась. Исследователи сделали вывод, что раннее применение метопролола не влияло на долгосрочный прогноз у пациентов после ИМ.

Согласно результатам исследования TIMI-III [29], у пациентов, которым проводили тромболитическую терапию, внутривенное применение метопролола снижало частоту развития повторных нефатальных инфарктов и возвратной ишемии. В этом исследовании всем пациентам был проведен системный тромболизис альтеплазой, затем часть больных была рандомизирована к назначению метопролола 15 мг внутривенно с последующим пероральным приемом 50 мг дважды в день в 1-е сутки, и затем 100 мг дважды в день в последующие дни. Вторая группа пациентов получала метопролол перорально, начиная с 6-х суток ИМ. Зарегистрировано снижение частоты повторных нефатальных инфарктов и возвратной ишемии в группе пациентов при раннем применении метопролола. Различия в летальности у пациентов, получавших и не получавших метопролол, не зарегистрированы.

Результаты недавно завершившегося исследования COMPELL/CCS [11] (клопидогрель и метопролол при остром ИМ — «ветвь» метопролола), включившего более 45 тысяч пациентов с острым ИМ (50% подверглись тромболитической терапии), продемонстрировали, что внутривенное назначение метопролола по 5 мг трижды (90% пациентов получили полную суммарную дозу 15 мг метопролола внутривенно) с последующим пероральным приемом в дозе 200 мг/сут, существенно не влияло на смертность. Применение метопролола ассоциировалось со снижением частоты реинфарктов ($P = 0,02$), уменьшением частоты развития фибрилляции желудочков на 17%. Однако риск развития кардиогенного шока в 1-е сутки заболевания повышался на 29% ($P < 0,0001$). Авторы исследования делают вывод о целесообразности применения внутривенного метопролола после достижения клинической стабилизации пациента без исходной гипотензии и выраженной СН.

Эффективность лабеталолола исследовали в небольшом пилотном проекте Heber M.E. и соавт. [16], в котором было показана его способность ограничивать зону повреждения при ИМ. Однако, учитывая его выраженное влияние на артериальное давление, авторы сделали вывод о целесообразности применения лабеталолола в небольших дозах у гипер- и нормотензивных пациентов.

Подводя итог, необходимо отметить, что решение о внутривенном применении β -адреноблокаторов в острый период ИМ врач должен принимать после тщательной оценки клинического состояния больного при всестороннем мониторинге показателей гемодинамики.

Применение β -адреноблокаторов для вторичной профилактики ИБС без нарушения систолической функции

Многочисленные многоцентровые клинические исследования, включавшие более 35 000 пациентов с ИМ, которым не проводили тромболитичес-

Таблиця 2. Препараты для внутривенного применения

Препарат	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза
Атенолол	5 + 5 мг в/в	Перорально, 50—100 мг/сут
Эсмолол	0,5 мг/кг за 1—5 мин	0,05—0,3 мг/кг/мин
Лабетолол	20 мг за 2 мин	2—10 мг/мин
Метопролол	2,5—5 мг в/в болюсно за 2 мин, до 3 раз	Перорально, 25—100 мг/12 ч
Пропранолол	0,15 мг/кг	10—0,20 мг/кг/мин, перорально 80—240 мг/сут

кую терапию, показали, что длительное применение β -адреноблокаторов снижает смертность на 20—25% благодаря снижению сердечно-сосудистой смертности, количества случаев внезапной кардиальной смерти и повторных инфарктов. Положительные результаты были получены в исследованиях, в которых пропранолол, метопролол, тимолол, ацебутолол сравнивали с плацебо. Сравнительных исследований этих препаратов между собой на исход заболевания не проводили. В то же время не были доказаны преимущества атенолола в исследованиях для вторичной профилактики ИМ.

В исследовании ВНАТ [7], которое включало 3837 пациентов, применение пропранолола в течение 27 мес снизило общую летальность на 26% по сравнению с плацебо. В норвежском исследовании тимолола [32], которое проводили в конце 70-х годов, смертность у пациентов с ИМ, получавших плацебо, составила 9,8% по сравнению с 7,2% у пациентов, получавших тимолол дважды в день по 10 мг в течение 25 мес. В исследовании APSI на фоне применения ацебутолола, начиная с 2—22-х суток после начала заболевания, смертность уменьшилась на 48%. Метаанализ 31 длительного исследования, продолжавшегося от 1 до 4 лет, показал существенные преимущества β -адреноблокаторов в снижении летальности и заболеваемости у постинфарктных больных.

Преимущества длительной терапии β -адреноблокаторами были наиболее явными у пациентов высокого риска — с большим или передним ИМ. До настоящего времени продолжаются дискуссии, должны ли пациенты низкого риска (у которых нет следующих признаков: предшествующий ИМ, передняя локализация ИМ, сложные желудочко-

вые нарушения ритма, объективные доказательства систолической дисфункции) получать β -адреноблокаторы, потому что прогноз у них достаточно благоприятный и не зависит от проводимой терапии. Не до конца ясно, нужно ли назначать β -адреноблокаторы пациентам, которые подверглись успешной реваскуляризации.

Применение β -адреноблокаторов для вторичной профилактики ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка

Предшествующие клинические исследования по применению β -адреноблокаторов не включали пациентов с СН. У постинфарктных пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка доказательства эффективности получены только для карведилола [23].

Исследование CAPRICORN изучало эффективность карведилола (неселективного β -адреноблокатора с дополнительными свойствами α -адреноблокатора) в дополнение к стандартной терапии у пациентов с ИМ и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 40%) с симптомами СН или без них. Практически всем пациентам в исследовании CAPRICORN были назначены ингибиторы АПФ, более 85% — аспирин, 45% — проведена реперфузионная терапия. В этом исследовании общая смертность значительно снижалась (на 23%) под влиянием карведилола. Также зарегистрировано снижение количества нефатальных инфарктов, фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий. Исследование продемонстрировало преимущества длительной терапии карведилолом у пациентов с систолической

Таблиця 3. Рекомендуемые дозы β -адреноблокаторов для вторичной профилактики ИБС у пациентов без систолической дисфункции

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Тимолол	5 мг 2 раза/сут	10 мг 2 раза/сут
Пропранолол	20 мг 4 раза/сут	60 мг 4 раза/сут
Метопролол*	50 мг 2 раза/сут	100 мг 2 раза/сут
Карведилол*	12,5 мг 2 раза/сут	25 мг 2 раза/сут

Примечание.* Не проводилось больших многоцентровых исследований препаратов у этой категории пациентов. Дозы и препараты представлены на основании рекомендаций экспертов.

Таблица 4. Рекомендуемые дозы β -адреноблокаторов для вторичной профилактики ИБС у пациентов с систолической дисфункцией

Препарат	Начальная доза	Титрация	Целевая доза
Карведилол	6,25 мг 2 раза/сут	12,5 мг 2 раза/сут	25 мг 2 раза/сут

дисфункцией с симптомами СН или без них в дополнение к существующей стратегии ведения пациентов с острым ИМ.

В исследованиях у пациентов с хронической СН только бисопролол, метопролол CR/XL и карведилол [2] показали способность улучшать выживаемость. В исследовании СОМЕТ [27] у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой СН карведилол превосходил кардиоселективный β -адреноблокатор метопролол. Проект СОМЕТ включил 3029 пациентов с ФВ менее 35% и хронической СН. Пациенты были рандомизированы к назначению карведилола (целевая доза 25 мг дважды в сутки) или метопролола тартрата (целевая доза 50 мг дважды в сутки). Средняя суточная доза карведилола составила 42 мг, метопролола — 85 мг. К концу периода наблюдения достигнуто сопоставимое снижение ЧСС и АД с небольшой разницей в течение первых нескольких месяцев. Смертность от всех причин, со-первичная точка исследования, была ниже на 17% в группе применения карведилола. Смертность в группе назначения составила метопролола 39% по сравнению с 33,9% в группе карведилола (относительный риск 0,83, ДИ 0,74—0,93, $P < 0,0017$). Это преимущество карведилола сохранялось во всех выбранных подгруппах. Положительное свойство карведилола выразалось в продлении средней выживаемости на 1,4 года.

В проведенном нами исследовании сравнительной эффективности карведилола и метопролола у 118 пациентов ИМ было показано, что назначение карведилола сопровождается достоверно меньшей (на 45%, $P < 0,05$) частотой развития СН II класса по классификации Killip на 3—5-е сутки заболевания. Применение карведилола у больных с ИМ с признаками СН ассоциируется с менее выраженным (на 15%, $P < 0,05$) нарастанием уровня В-типа

натрийуретического пептида по сравнению с метопрололом [1].

Точный механизм, за счет которого карведилол способствует меньшему нарастанию уровня В-типа натрийуретического пептида (чувствительного и специфичного маркера СН) у больных с клиническими признаками СН, окончательно не выяснен. Наиболее вероятным объяснением могут быть различия в фармакологических особенностях карведилола и метопролола. На основании данных фундаментальных исследований показано, что плотность β -адренорецепторов снижается при развитии признаков СН приблизительно на 50%, что уменьшает чувствительность миокарда к патологическому влиянию симпатической гиперактивации. Применение метопролола при СН приводит к увеличению плотности β -адренорецепторов и, вероятно, к усилению адренергического влияния на сердце. Также действие симпатической нервной системы реализуется через незаблокированные β_2 -рецепторы. Карведилол в отличие от метопролола не увеличивает плотность β_1 -рецепторов в миокарде, кроме того, блокирует β_2 и периферические α_1 -адренорецепторы, обеспечивая более полную степень адреноблокады. Блокада α_1 -рецепторов приводит к снижению системного периферического сопротивления, то есть постнагрузки и, таким образом, может снижать конечно-диастолическое давление в левом желудочке. Клинические последствия данного феномена не до конца ясны, но, возможно, что это один из механизмов более значимого влияния карведилола на уровень В-типа натрийуретического пептида по сравнению с метопрололом.

Титрация дозы β -адреноблокаторов

У пациентов без систолической дисфункции или СН доза должна увеличиваться каждые 1—2 дня

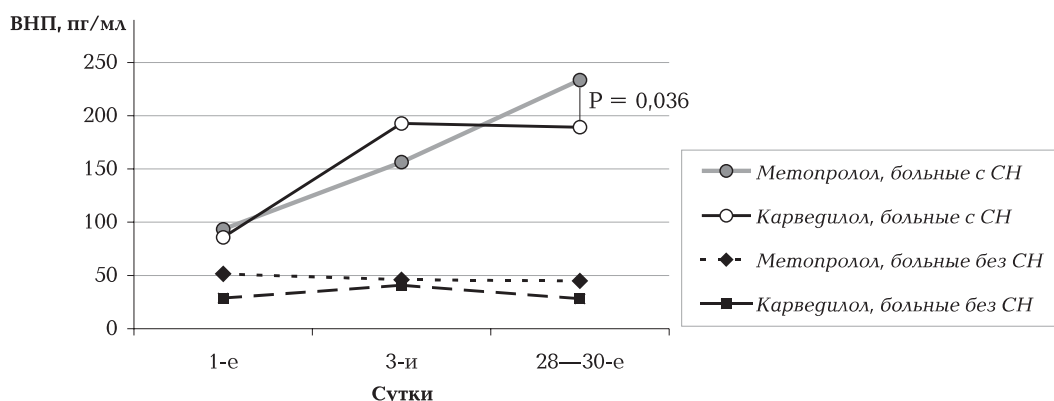


Рисунок. Динамика уровня В-типа натрийуретического пептида (ВНП) у больных с ИМ в группах карведилола и метопролола в зависимости от наличия сердечной недостаточности

до достижения целевой ЧСС 50—60 в минуту или целевой дозы препарата. В случае систолической дисфункции левого желудочка или при симптомах СН дозу β -адреноблокатора повышают каждые 2 нед, пока не будет достигнута целевая доза. У пациентов с легкой СН и артериальной гипертензией титрация дозы может происходить быстрее.

Пациентам с ИМ, которым не были назначены β -адреноблокаторы на госпитальном этапе, терапию следует начинать амбулаторно после 1—2 нед клинической стабильности.

Сопутствующая лекарственная терапия

Сопутствующая лекарственная терапия у пациентов с острым ИМ, как правило, включает одновременное назначение ингибиторов АПФ, а также антагонистов альдостерона у пациентов с систолической дисфункцией. Лечение ингибиторами АПФ рекомендуется начинать между 12-м и 24-м часом после поступления пациента в блок интенсивной терапии. Терапию β -адреноблокаторами следует начать перед, во время или после применения ингибиторов АПФ. Нет необходимости назначать ингибиторы АПФ в целевых дозах до начала лечения β -адреноблокаторами. Последующую титрацию дозы ингибиторов АПФ проводят после достижения оптимальных доз β -адреноблокаторов. Дозы обоих препаратов должны быть увеличены до достижения целевых доз. Терапия антагонистами альдостерона должна быть начата, продолжена и отрегулирована перед или во время терапии β -адреноблокаторами.

Острый коронарный синдром без элевации сегмента ST

Влияние терапии β -адреноблокаторами на частоту кардиальных событий у пациентов с Q-негативным ИМ исследовали в проекте Vнат [7]. Было показано, что пропранолол не имел преимуществ в снижении частоты кардиальных событий в этой подгруппе пациентов. Однако анализ данных Cooperative Cardiovascular Project [28] выявил, что терапия β -адреноблокаторами снижает частоту летального исхода у пациентов с ИМ без элевации сегмента ST на 9,5%. Аналогичные данные получены в норвежском исследовании, показавшем, что тимолол был также эффективен в снижении летальности. Из вышесказанного следует, что улучшение выживаемости на фоне терапии β -адреноблокаторами у пациентов с ИМ без элевации сегмента ST не такое выраженное, как у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Но в настоящих рекомендациях Европейского общества кардиологов [6] указано, что β -адреноблокаторы следует применять для этой категории пациентов, поскольку у них выше риск развития реинфаркта в инфаркт-зависимой коронарной артерии по сравнению с пациентами ИМ с элевацией сегмента ST. Нет доказательств того, что какой-нибудь отдельный препарат из группы β -адреноблокаторов более эффективен при нестабильной стенокардии. При пероральном применении β -адреноблокаторов нуж-

но стремиться к достижению целевой ЧСС 50—60 в минуту. Следует отдавать предпочтение внутривенному пути введения у пациентов с высокой степенью риска. β -Адреноблокаторы могут повышать тонус коронарных сосудов и поэтому противопоказаны при вазоспастической стенокардии без обструктивного поражения.

Влияние β -адреноблокаторов на угрожающие жизни аритмии при ИМ

Для предупреждения фибрилляции желудочков β -адреноблокаторы показаны пациентам с желудочковыми тахикардиями (класс I, уровень доказательств А). Внезапная сердечная смерть вследствие фибрилляции желудочков часто встречается после острой окклюзии венечных артерий. β -Адреноблокаторы повышают порог возникновения фибрилляции желудочков во время острой ишемии. Снижение вероятности фибрилляции желудочков наблюдали в некоторых плацебо-контролируемых исследованиях с применением метопролола, атенолола и пропранолола в очень ранние сроки от начала симптомов.

В рандомизированном исследовании с участием 735 пациентов, которые поступили на протяжении первых 4 ч от начала болевого синдрома, осуществляли внутривенное и пероральное лечение пропранололом. Фибрилляция желудочков была зарегистрирована у 2 пациентов из группы назначения β -адреноблокаторов и у 14 пациентов контрольной группы ($P < 0,06$).

Внутривенное применение метопролола в исследовании COMMIT/CCS-2 [11] также позволяло достоверно уменьшить количество эпизодов фибрилляции желудочков у пациентов с ИМ. В то же время в исследовании ISIS-2 с атенололом (1986) не наблюдали достоверного уменьшения частоты встречаемости фибрилляции желудочков. В исследовании CAPRICORN применение карведилола ассоциировалось с достоверным снижением частоты желудочковых аритмий, а также фибрилляции предсердий у пациентов с ИМ.

Несмотря на заявление Британского общества кардиологов [9], пересмотревшего в июне 2006 года Национальные рекомендации по лечению артериальной гипертонии, о том, что β -адреноблокаторы не являются препаратами первой линии в лечении артериальной гипертензии, так как их применение ассоциируется с увеличением риска развития сахарного диабета у этой категории пациентов, β -адреноблокаторы по-прежнему остаются препаратами выбора для пациентов с острым ИМ, стенокардией и СН.

Выводы

1. β -Адреноблокаторы в настоящее время следует назначать всем пациентам с ИМ, если нет противопоказаний.
2. Показания к применению β -адреноблокаторов при остром ИМ должны быть расширены. Эти препараты эффективны и для пациентов старших возрастных групп, с сахарным диабетом, с обструктивными заболеваниями легких, умеренной

СН. Польза от их применения — снижение летальности — превышает возможный риск.

3. В терапии пациентов с ИМ не рационально использовать препараты внутренней симпатомиметической активности.

4. Для внутривенного применения при ОИМ могут быть использованы метопролол («Беталок»), а также отечественный пропранолол, исходя из профиля безопасности препаратов, дозы следует подбирать индивидуально, под тщательным контролем показателей гемодинамики и клинического состояния пациента.

5. Согласно практике медицины, основанной на доказательстве, для вторичной профилактики у постинфарктных пациентов без систолической дисфункции могут быть использованы пропранолол, тимолол, метопролол, возможно, карведилол, поскольку только липофильные препараты уменьшали общую смертность и частоту внезапной

смерти, а водорастворимые препараты (атенолол, соталол) не влияли на эти показатели.

6. Доказанную эффективность для пациентов с ИМ с систолической дисфункцией имеет только карведилол.

7. Не оправдано широкое применение атенолола для вторичной профилактики у постинфарктных пациентов, поскольку он не оказывает благоприятного влияния на выживаемость, что, по-видимому, связано с фармакологическими особенностями — гидрофильностью препарата. Его применение рационально только в острый (первые 7 сут) период ИМ.

8. Критерием эффективности терапии β -адреноблокаторами у пациентов с ИМ и постинфарктных больных является достижение целевой ЧСС — 50—60 в 1 мин, которая должна быть достигнута как можно ранее под контролем показателей гемодинамики и без побочных эффектов терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков В.И., Дыкун Я.В., Титаренко Н.В. Сравнительное исследование влияния метопролола и карведилола на клиническое течение острого инфаркта миокарда и параметры нейрогуморальной активации // Укр. кардіол. журн.— 2004.— № 5.— С. 5—8.
2. Мареев В.Ю. Как выбрать оптимальный β -адреноблокатор для лечения хронической сердечной недостаточности // http://brachy.ru/index_e.jsp.
3. Сигоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение β -адреноблокаторов.— М., 1994.
4. ACC/AHA Pocket Guidelines The Management of Patients With Acute Myocardial Infarction (A Report of the American College of Cardiology).
5. American Heart Association (Task Force on Practice Guidelines) April, 2000.
6. Bertram M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2002.— Vol. 23 — P. 1809—1840.
7. Beta-blocker heart attack trial research group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results // JAMA.— 1982.— Vol. 247.— P. 1707—1714.
8. Borrello F., Beahan M., Klein L., Gheorghide M. Reappraisal of beta-blocker therapy in the acute and chronic post-myocardial infarction period // Rev Cardiovasc Med.— 2003.— Vol. 4.— Suppl 3.— P. S13—S24.
9. CG34 Hypertension — full guideline (the new recommendations and the evidence they are based on) 28 June 2006.
10. Chadda K., Goldstein S., Byington R. et al. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure // Circulation.— 1986.— Vol 73.— P. 503—510.
11. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. COMMIT (Clopigrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1607—1621.
12. Fonarow G.C., Abraham W.T., Cannon C.P. et al. Role of beta-blocker therapy in the post-myocardial infarction patient with and without left ventricular dysfunction. The post-myocardial infarction guideline committee // Rev. Cardiovasc. Med.— 2003.— Vol. 4.— Suppl. 3 — P. S54—S59.
13. Freemantle N., Cleland J., Young Ph. et al. β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis // BMJ.— 1999.— Vol. 318.— P. 1730—1737.
14. Gheorghide M., Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient // Circulation.— 2002.— Vol. 106.— P. 394—398.
15. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // N. Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 339 — P.489—497.
16. Heber M.E., Rosenthal E., Thomas N. et al. Effect of labetalol on indices of myocardial necrosis in patients with suspected acute infarction // Eur. Heart J.— 1987.— Vol. 8.— P. 11—18.
17. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (A subgroup analysis of the Goteborg metoprolol trial) // Am. J. Cardiol.— 1997.— Vol. 80, Iss. 9 — Suppl. 2.
18. Hjalmarson A., Elfeldt D., Herlitz J. et al. Effect on mortality, of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial // Lancet.— 1981.— P. 823—827.
19. Hjalmarson A. Heart rate and beta-adrenergic mechanisms in acute myocardial infarction // Basic. Res. Cardiol.— 1990.— Vol. 85.— P. 325—333.
20. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival). Pandomized Trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1 // Lancet.— 1986.— Vol. 2.— P. 57—65.
21. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials // Am. J. Cardiol.— 1986.— Vol. 57.— P. 43F—49F.
22. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25 — P. 1341—1362.
23. McMurray J., Kober L., Robertson M. et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial // J. Am. Coll. Cardiol.— Vol. 15.— P. 525—530.
24. Olson G., Wikstrand J., Warnold I. et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials // Eur. Heart J. 1992.— 13.— P. 28—32.

25. Packer M., Fowler M. B., Roecker E. B. et al. for the CO-PERNICUS. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // *Circulation*.— 2002.— Vol. 106.— P. 2194—2199.

26. Pfisterer M., Cox J.L., Granger C.B. 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.

27. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. F. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet*.— 2003.— Vol. 362.— P. 7—13.

28. Ramunno L.D., Dodds T.A., Traven N.D. Cooperative Cardiovascular Project (CCP) quality improvement in Maine, New Hampshire, and Vermont // *Eval Health Prof.*— 1998.— Vol. 21.— P. 442—460.

29. Ross A.M. Implications of the TIMI Trials // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 1990.— Vol. 281.— P. 361—366.

30. Sackner-Bernstein J.D. New Evidence from the CAPRICORN Trial: The Role of Carvedilol in High-Risk, Post-Myocardial Infarction Patients // *Rev. Cardiovasc. Med.*— 2003.— Vol. 4.— Suppl. 3.— P. S25—S29.

31. The MIAMI Trial Research Group. Long-term prognosis after early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction: experiences from the MIAMI Trial // *J. Intern. Med.*— 1991.— Vol. 230.— P. 233—237.

32. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*— 1981.— Vol. 304.— P. 801—807.

33. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 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.

ЗАСТОСУВАННЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

М.П. Копиця, Я.В. Дикун, Н.В. Титаренко, О.В. Петюніна, Н.В. Біла

У статті підсумовуються дані про призначення блокаторів β -адренергічних рецепторів у хворих на гострий інфаркт міокарда на підставі результатів, отриманих у рандомізованих клінічних дослідженнях. Особливу увагу приділено огляду характеристик та показань до призначення препаратів з доведеною ефективністю.

β -BLOCKERS ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

N.P. Kopitsa, Y.V. Dykun, N.V. Tytarenko, O.V. Petyunina, N.V. Belaya

The article summarizes the data regarding administration of beta-blockers in patients with acute myocardial infarction based on the results of randomized clinical trials. The special attention is given to the review of properties and indications for administration of beta-blockers with the proved efficiency.