

# Применение бета-адреноблокаторов на этапах сердечно-сосудистого континуума

**А.О. Недошивин, О.В. Орлова**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Недошивин А.О. — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Орлова О.В. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории профилактической кардиологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный медицинский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: ms\_olgavla@mail.ru (Орлова Ольга Владимировна).

## Резюме

В статье представлен обзор данных литературы и современных клинических рекомендаций по применению бета-адреноблокаторов в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний на различных этапах сердечно-сосудистого континуума.

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы, метопролол CR/XL, сердечно-сосудистый континуум.

## Beta-blockers at different stages of cardiovascular continuum

**A.O. Nedoshivin, O.V. Orlova**

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: ms\_olgavla@mail.ru (Olga V. Orlova, PhD, Researcher at the Research Department of Preventive Cardiology).

## Abstract

A review of the current literature data and clinical recommendations on the use of beta-blockers in complex therapy of cardiovascular diseases at different stages of the cardiovascular continuum.

**Key words:** beta-blockers, metoprolol CR/XL, cardiovascular continuum.

*Статья поступила в редакцию 03.08.14 и принята к печати 20.08.14.*

Бета-адреноблокаторы — наиболее давно применяемый класс кардиоваскулярных лекарственных средств, давно ставший одним из основных компонентов фармакотерапии практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, первым из которых с точки зрения хронологии и роли в патогенезе и одним из важнейших с точки зрения сохранения возможностей первичной профилактики всей совокупности сердечно-сосудистых событий является артериальная гипертензия (АГ). Более того, именно на примере АГ, как ни парадоксально, можно продемонстрировать как эволюцию взглядов на класс препаратов в целом, так и основные преимущества отдельных его представителей, влияющие на выбор конкретного препарата. В целом сегодня можно считать доказанным, что для назначения бета-

блокаторов при АГ существуют определенные показания, а также то, что использование современных высокоселективных липофильных бета-блокаторов длительного действия, например, метопролола сукцината в форме с замедленным высвобождением CR/XL, нельзя отождествлять с применением «старых» препаратов, прежде всего — атенолола. Что касается противопоказаний и побочных эффектов, и то, и другое справедливо далеко не для всего класса бета-блокаторов и также должно быть учтено при выборе терапии.

Европейские рекомендации по лечению АГ 2013 года сохранили бета-адреноблокаторы в ряду препаратов первой линии терапии при неосложненной АГ [1]. Это означает, что в настоящее время эксперты не отрицают возможности применения

бета-адреноблокаторов на начальном этапе лечения АГ, особенно при наличии к этому клинических показаний. Такие показания не формулируются четко в современных рекомендациях, решение о выборе терапии остается за лечащим врачом. Однако известно, что бета-адреноблокаторы более эффективны у лиц молодого возраста с признаками гиперактивности симпатической нервной системы — при так называемом гиперкинетическом типе кровообращения. С учетом способности бета-адреноблокаторов уменьшать активность ренина плазмы они также более эффективны при высоко-рениновых формах АГ. Несмотря на то, что у лиц с метаболическими факторами риска, особенно с метаболическим синдромом, на первое место сегодня выходят другие группы препаратов, у этой категории больных также нередко имеются признаки гиперактивности симпатической нервной системы, в первую очередь синусовая тахикардия, что также формирует клинические предпосылки к назначению бета-адреноблокаторов. Именно в этих ситуациях выбор конкретного препарата является особенно важным, и в данном случае он должен быть сделан в пользу препаратов с высокой селективностью или вазодилаторными свойствами.

В ряде эпидемиологических исследований — Фрамингемском, NHANES I и CASS — показана положительная корреляция между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и сердечно-сосудистой смертностью. Так, например, в исследовании CASS, включавшем 15-летнее наблюдение за 25 000 пациентов, был проведен анализ долгосрочной прогностической значимости ЧСС в покое в отношении течения ишемической болезни сердца (ИБС). Было убедительно показано отрицательное влияние увеличения ЧСС в покое на качество и продолжительность жизни пациентов. Напротив, более низкая ЧСС у пациентов со стабильной ИБС сопровождается снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В современных национальных и международных рекомендациях по лечению стабильной стенокардии постулируется необходимость достижения оптимальной ЧСС, равной 50–60 уд/мин [8]. На сегодняшний день наиболее эффективными средствами для снижения ЧСС по-прежнему являются бета-адреноблокаторы.

Согласно европейским и российским рекомендациям по лечению АГ, показаниями к выбору бета-адреноблокаторов в качестве терапии первой линии является сочетание АГ с ИБС (стенокардия напряжения или состояние после перенесенного инфаркта миокарда) и/или хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Сегодня такая тактика является абсолютно оправданной в силу наличия безусловного патогенетического обоснования и большой доказательной базы в отношении применения бета-адреноблокаторов у данных категорий больных. Именно бета-адреноблокаторы составляют первую линию антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ИБС, в том числе перенесших ИМ. Препараты этой группы действуют напрямую на сердце и уменьшают ЧСС, сократимость миокарда, атриовентрикулярную проводимость и эктопическую активность. Кроме того, они могут увеличить перфузию областей ишемии путем удлинения диастолы и увеличения сосудистого сопротивления и неишемизированных областей миокарда.

Итак, патогенетический механизм антиангинального эффекта бета-адреноблокаторов сегодня не нуждается в дополнительной аргументации, а позитивный эффект в отношении вторичной профилактики инфаркта миокарда (ИМ) уже давно превратился в золотой стандарт доказательной медицины. Исследования, доказавшие протективный эффект бета-адреноблокаторов в отношении риска повторного инфаркта и прогноза в целом у больных, перенесших ИМ, были опубликованы достаточно давно, и в настоящее время их результаты редко приводятся в литературе. Так, мало кто точно сможет сегодня воспроизвести результаты Стокгольмского исследования по применению метопролола у больных после ИМ, в котором всего на 301 пациенте было показано невероятное по тем временам снижение общей смертности на 23 %, повторного ИМ на 55 % и внезапной смерти на 59 % в сравнении с плацебо [3]. В наши дни эти данные выглядят особенно впечатляюще, так как количество больных в современных исследованиях, как правило, исчисляется тысячами, а снижение общей смертности достигается при их выполнении крайне редко.

Тем не менее даже этот класс препаратов, обладающий столь давней и обширной доказательной базой, не избежал попыток критического переосмысления его ведущего места во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий. С одной стороны, признано, что лечение бета-адреноблокаторами приводит к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и снижению частоты ИМ на 30 % [4], а отказ от назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ИБС ввиду относительных противопоказаний приводит к повышению смертности более чем в 3 раза по сравнению с пациентами, получающими терапию препаратами этой группы [5]. Однако, с другой стороны, недавно проведенный ретроспективный анализ данных из регистра REACH показал, что

у пациентов только с факторами риска развития ИБС, либо с установленным ИМ в анамнезе, либо с известной ИБС без ИМ в анамнезе, использование бета-адреноблокаторов не ассоциировано с меньшим риском сердечно-сосудистых событий [6]. Результаты этого анализа вынуждают задуматься о проведении дополнительных исследований, особенно в условиях применения современных схем лечения сердечно-сосудистых заболеваний и внедрения в повседневную практику других препаратов для вторичной профилактики — таких, как статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Исследования по применению бета-адреноблокаторов при ХСН также давно стали классическими. Бета-адреноблокаторы должны применяться у всех больных ХСН с фракцией выброса менее 40 %, не имеющих противопоказаний для этой группы лекарств [7]. Рациональным обоснованием применения бета-адреноблокаторов в лечении ХСН является блокада симпатoadреналовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз этих пациентов. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем начиная с II стадии болезни или с II функционального класса (ФК) преобладающими становятся негативные дезадаптивные свойства катехоламинов. В связи с этим применение бета-адреноблокаторов становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV ФК. Доказано, что гиперактивация САС способствует значимому увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная цель применения бета-адреноблокаторов в лечении больных ХСН — улучшение прогноза и снижение смертности. В настоящее время доказано, что бета-адреноблокаторы оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН — ренин-ангиотензиновую, эндотелиновую и систему цитокинов. Таким образом, бета-адреноблокаторы в лечении ХСН — это комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты ингибиторов АПФ. Рекомендованными для лечения ХСН препаратами являются карведилол, бисопролол, метопролола сукцинат с замедленным высвобождением, небиволол. По результатам многоцентровых исследований COPERNICUS, CIBIS II, MERIT HF, SENIORS именно эти препараты доказанно снижают частоту общей и кардиальной смертности, случаев декомпенсации ХСН и повторных госпи-

тализаций по поводу ХСН. Достаточно вспомнить исследование MERIT-HF [8], в котором впервые было показано, что добавление метопролола CR/XL к лечению пациентов с ХСН и снижением фракции выброса менее 40 % приводит к существенному улучшению прогноза. В это исследование вошло почти 4000 пациентов, которые получали препарат в дозе до 200 мг в сутки при условии стабильной гемодинамики. MERIT-HF стало примером одного из немногих исследований, которые были прекращены досрочно в силу убедительности полученных данных о преимуществе активной терапии по сравнению с плацебо. Было достигнуто снижение сердечно-сосудистой смертности на 38 %, смертности от ХСН на 49 % и внезапной смерти на 41 %. При этом в исследование MERIT-HF входили больные ХСН различной этиологии, что делает справедливыми рекомендации по применению метопролола CR/XL у пациентов с ХСН, связанной не только с ИБС. Это в полной мере справедливо и для больных АГ, у которых может наблюдаться развитие ХСН без явных проявлений ИБС и перенесенного ИМ.

Важно помнить, что и при ИБС, и при ХСН бета-адреноблокаторы редко используются в режиме монотерапии, а назначаются, как правило, в комбинации с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА), а также диуретиками. При застойной ХСН важным компонентом терапии также является спиронолактон, тогда как у больных ИБС в форме стенокардии нередко используется комбинация с антагонистами кальция (АК).

Однако вернемся к обсуждению вопроса о назначении бета-адреноблокаторов у больных АГ. Существует еще одна категория больных, которым они, безусловно, показаны — это больные с резистентной АГ, у которых комбинация блокаторов ренин-ангиотензиновой системы с АК и диуретиками является недостаточно эффективной. В самом деле, перечень препаратов, рекомендуемых для лечения АГ, включает пять классов — ингибиторы АПФ, БРА, диуретики, АК и бета-адреноблокаторы. Поскольку первые две группы комбинируются друг с другом крайне редко и лишь по специальным показаниям, то при неэффективности тройной комбинации именно бета-адреноблокаторы должны быть назначены в качестве четвертого препарата, если они не были назначены ранее и у пациента нет абсолютных противопоказаний. Не следует полагать, что вопрос о применении бета-адреноблокаторов в лечении резистентных форм АГ является не слишком значимым с учетом относительной редкости этого состояния. Данные клинических исследований и вы-

# БЕТАЛОК ЗОК

**ЕДИНСТВЕННЫЙ БЕТА-БЛОКАТОР  
С ЗАМЕДЛЕННЫМ КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ,**

**... ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ СТАБИЛЬНЫЙ  
КРУГЛОСУТОЧНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ<sup>2</sup> ...**

**... ДЛЯ БОЛЬШИНСТВА  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ  
ПАЦИЕНТОВ<sup>2\*</sup> ...**



## Зарегистрированные показания

	Стабильная стенокардия	АГ	ХСН	Нарушение сердечного ритма	Профилактика повторного ИМ	Профилактика приступов мигрени
<b>БЕТАЛОК ЗОК</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Бисопролол</b>	✓	✓	✓			
<b>Бетаксолон</b>	✓	✓	✓			
<b>Небиволол</b>	✓	✓	✓			

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**БЕТАЛОК® ЗОК** КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N013890/01. Торговое название: Беталок® ЗОК. Международное непатентованное название: метопролол. Лекарственная форма: таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой. Показания к применению. Артериальная гипертензия. Стенокардия. Стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности). Снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда. Нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией. Профилактика приступов мигрени. Противопоказания. Атриовентрикулярная блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, постоянная или интермиттирующая терапия инотропными препаратами, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения, в том числе и при угрозе гангрены, артериальная гипотензия. Беталок ЗОК противопоказан пациентам с подозрением на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 ударов в минуту, интервалом PQ более 0,24 секунд или систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт.ст. Известная повышенная чувствительность к метопрололу и его компонентам или к другим β-адреноблокаторам. Пациентам, получающим β-адреноблокаторы, противопоказано внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов типа верапамила. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардия Принципалы, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, метаболический ацидоз, совместное назначение с сердечными гликозидами. Побочное действие. Беталок ЗОК хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%), часто (1-9,9%), нечасто (0,1-0,9%), редко (0,01-0,09%) и очень редко (<0,01%). Сердечно-сосудистая система. Часто: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей, ощущение сердцебиения; Нечасто: временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда, отеки, боли в области сердца; Редко: другие нарушения проводимости, аритмии; Очень редко: гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Центральная нервная система. Очень часто: повышенная утомляемость; Часто: головокружение, головная боль; Нечасто: парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; Редко: повышенная нервная возбудимость, тревожность; Очень редко: амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Желудочно-кишечный тракт. Часто: тошнота, боли в области живота, диарея, запор; Нечасто: рвота; Редко: сухость слизистой оболочки полости рта. Печень. Редко: нарушения функции печени; Очень редко: гепатит. Кожные покровы. Нечасто: кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы), повышенное потоотделение; Редко: выпадение волос; Очень редко: фотосенсибилизация, обострение псориаза. Органы дыхания. Часто: одышка при физической нагрузке; Нечасто: бронхоспазм; Редко: ринит. Органы чувств. Редко: нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; Очень редко: звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы. Очень редко: артралгия. Обмен веществ. Нечасто: увеличение массы тела. Кровь. Очень редко: тромбоцитопения. Прочие. Редко: импотенция/сексуальная дисфункция. Дата утверждения – 09.10.2012.

\* Согласно зарегистрированным показаниям; 1. Sanberg A. et al. S Clin Pharmacol 1990; 30: S2-S16. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Беталок ЗОК (таблетки замедленного высвобождения). Регистрационное удостоверение П N013890/01 (изменение №1) от 28.05.2012; 3. Справочник Видаль. Раздел Б. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: Астра Фарм Сервис, 2012 г. 1664с. Информация предоставлена для медицинских работников. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в ООО АстраЗенека Фармасытикалс: 125284, г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799 56 99, Факс +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru BET-98031 011-16/12/13

борочных эпидемиологических работ показывают, что резистентность к терапии, а именно — неэффективность трех и более препаратов в адекватных дозах, встречается с частотой от 2 до 40 % случаев среди пациентов специализированных отделений и более чем в 5 % случаев среди больных АГ в целом. Учитывая высокую распространенность АГ, абсолютное число лиц, которым необходимо назначить бета-адреноблокаторы только с целью контроля АД, может оказаться большим, чем доля лиц, перенесших ИМ или имеющих ХСН.

Отдельную группу больных АГ, которым показаны бета-адреноблокаторы, составляют пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий, у которых бета-адреноблокаторы составляют основу для снижения числа сокращений желудочков и используются для снижения АД в первую очередь. Эта группа немногочисленна, но клинически значима. У таких пациентов показано применение препаратов длительного действия, например, метопролола CR/XL, лекарственная форма которого способна поддерживать постоянную концентрацию в крови, что является крайне важным с учетом возможности циркадных колебаний скорости атриовентрикулярного проведения.

Бета-адреноблокаторы, хотя и представляют собой один из самых старых классов сердечно-сосудистых лекарственных средств, до настоящего времени удерживают лидирующие позиции в терапии сердечно-сосудистой патологии. Практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума они применимы, высокоэффективны и чаще всего назначаются в ряду препаратов первой линии. Для каждого из современных бета-адреноблокаторов существуют клинические ситуации, где они эффективны в наибольшей степени, а метопролола сукцинат CR/XL является лидером по числу таких ситуаций.

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при поддержке компании «АстраЗенека» (Швеция).

#### Литература

1. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 28. — P. 2159–2219.
2. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 38. — P. 2949–3003.
3. Olsson G., Rehnqvist N., Sjögren A. et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1985. — Vol. 5, № 6. — P. 1428–1437.
4. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease // *J. Am. Med. Assoc.* — 1988. — Vol. 260, № 14. — P. 2088–2093.
5. Narins C., Zareba W., Moss A. et al. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164, № 4. — P. 440–446.
6. Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease // *J. Am. Med. Assoc.* — 2012. — Vol. 308, № 13. — P. 1340–1349.
7. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // *Сердечная недостаточность.* — 2013. — Т. 14, № 7. — С. 379–472. / National guidelines of the Society of the Specialists of Heart Failure, Russian Society of Cardiology and Russian Scientific and Medical Society of Physicians on diagnostics and management of chronic heart failure (4<sup>th</sup> reappraisal) // *Heart Failure [Serdechnaja Nedostatochnost].* — 2013. — Vol. 14, № 7. — P. 379–472 [Russian].
8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 12. — P. 2001–2007.