

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Гуревич М.А.

Кафедра терапии ФУВ МОНИКИ, I терапевтическое отделение МОНИКИ

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в XXI веке по-прежнему является актуальной. Распространение инфаркта миокарда (ИМ) связано с постарением населения, увеличением числа больных, переживших ИМ, пациентов с другими формами ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ), распознаванием пациентов с кардиомиопатиями (КМП) и другими факторами.

В настоящее время основными причинами возникновения сердечной недостаточности (СН) являются ИБС и АГ.

Российское исследование ЭПОХА показало, что распространенность АГ среди населения России составляет 39,7 % (50 млн. человек). Распространенность же ХСН составляет от 2,3 до 11,7% (в зависимости от тяжести СН), что равняется 3 – 14 млн. человек.

Согласно данным этого же исследования, распространенность СН в России в значительной степени определяется АГ. Так, частота СН при отсутствии АГ составляет всего 1,7%, в то время как в условиях АГ I степени – 7,2%, АГ II степени – 15,3%, АГ III степени – 22,2%.

В 25 странах Европы АГ является причиной развития ХСН у 53% больных (Исследование Euro Heart Survey, 2002–2003).

В России АГ является причиной развития ХСН у 78 – 80% больных (!) (Исследование ЭПОХА). Национальными особенностями ХСН для России являются ведущие популяционные факторы риска – распространенность АГ, острого ИМ, сахарного диабета (Ю.Н. Беленков, 2003). Поэтому понятно, что раннее и адекватное лечение АГ, ИБС и сахарного диабета является реальным направлением профилактики ХСН.

В России СН страдают не менее 15 млн. человек, и более 1 млн. новых случаев ХСН диагностируется ежегодно (В.Ю. Мареев, 1997). Трехлетняя выживаемость составляет менее 50%, риск внезапной смерти – в 5 раз больше, чем в обычной популяции.

Распространенность СН в популяции Нижегородской области составляет 9,6%, Этот уровень превышает в 3-4 раза данные распространенности СН, полученный в крупных международных исследованиях (И.В. Фомин и соавт., 2000).

Всего за 1 год в стационарах США происходит до 900 000 госпитализаций больных с диагнозом ХСН, а спустя 2 мес. после выписки около 30% пациентов

вновь госпитализируется. Прямые затраты на лечение ХСН в США превышают 10 млрд. долларов в год, а по некоторым данным – достигают 38 млрд. долларов. Экономическая сторона проблемы является своеобразным «барометром» ее важности (Ю.Н. Беленков и соавт., 2002). Затраты развитых стран, связанные с ХСН, превышают затраты на лечение больных инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями, вместе взятыми, составляя 2-3% от всего бюджета здравоохранения (!).

Длительность госпитального лечения обострения ХСН, ввиду больших затрат, снижена в США до 7,7 дней, в Европе не превышает 2 недель, в России же она составляет 27 дней (!).

В настоящее время основными средствами лечения ХСН являются ингибиторы АПФ (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты альдостерона (АА).

Несмотря на более чем 30-летнее использование β-адреноблокаторов, многие врачи по-прежнему считают опасным употребление этих препаратов при ХСН. Одна из первых успешных попыток применения β-адреноблокаторов при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), осложненной тяжелой СН, была предпринята F. Waagstein и соавт. (1976). Они назначали метопролол при упорной синусовой тахикардии, что не без основания считали более важным, чем возможность снижения сердечного выброса.

Еще относительно недавно (10-15 лет тому назад) использование β-адреноблокаторов при ХСН считалось невозможным из-за их отрицательного инотропного действия, будто бы усиливающего СН. Между тем, опыт многих врачей, в том числе и наш собственный, убеждают, что при продуманных схемах лечения эти препараты практически никогда не вызывают застойной недостаточности сердца. В настоящее время БАБ широко используются при таких тяжелых заболеваниях, как инфаркт миокарда, ДКМП и др.

Суточные дозы и кратность приема наиболее употребляемых β-адреноблокаторов приведены в табл. 1.

СН сопровождается ранним прогрессирующим увеличением концентрации катехоламинов (норадреналина и др.) в крови, пропорционально тяжести заболевания. В середине 80-х годов была доказана прямая связь риска смерти больных с ХСН с концентрацией норадреналина (НА) плазмы.

Таблица 1

## Международные и патентованные названия, дозы наиболее известных БАБ

| Международное название | Патентованное название                 | Суточные дозы, мг | Кратность приема |
|------------------------|--|-------------------|------------------|
| Атенолол               | Тенормин, атенол, атенова              | 100-200           | 1-2              |
| Ацебутолол             | Сектраль                               | 4000-1200         | 2-3              |
| Бетаксоллол            | Локрен                                 | 5-20              | 1-2              |
| Карведилол             | Дилатренд                              | 25-100            | 1-2              |
| Лабетолол              | Трандат, албетол                       | 200-1200          | 2-4              |
| Метопролол             | Эгилок, корвитол, спесикор, вазокордин | 100-400           | 2-3              |
| Метопролол-ретард      | Беталок CR, беталок ZOK                | 100-400           | 2-3              |
| Недоллол               | Коргард                                | 80-320            | 1-2              |
| Небиволол              | Небилет                                | 5-15              | 1-2              |
| Оксспренолол           | Тразикор                               | 12-400            | 2-4              |
| Пиндолол               | Вискен                                 | 10-60             | 3-4              |
| Пропранолол            | Индерал, обзидан, анаприлин, индоцин   | 80-640            | 1-2              |
| Пропранолол-ретард     | Индерал                                | 80-640            | 1-2              |
| Соталлол               | Соталекс                               | 160-480           | 3-4              |
| Талинолол              | Корданум                               | 150-600           | 3-4              |
| Тимолол                | Блокадрен                              | 15-60             | 2-3              |
| Целипролол             | Корлипрол                              | 200-500           | 1-2              |

Механизмы негативного влияния повышенного содержания НА:

- увеличение пейсмекерной активности клеток миокарда, что сопровождается неадекватным ростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и возможностью про-аритмического действия;
- перегрузка кардиомиоцитов кальцием, приводящая к их гибели;
- рост гипертрофии миокарда;
- провокация ишемии миокарда;
- увеличение оксидативного стресса, стимулирующего неадекватное усиление апоптоза;
- ухудшение гемодинамики при нарушении как систолической функции ЛЖ, так и его диастолического наполнения;
- снижение плотности и афинности  $\beta$ -рецепторов и сдвиг соотношения  $\beta 1:\beta 2$  в сторону последних;
- стимуляция вазоконстрикторных, антидиуретических и стимулирующих избыточную пролиферацию клеток нейрогормональных систем (РААС, эндотелина, вазопрессина и др.).

Три исследования – CIBIS II, MERIT HF и BEST подтвердили эффективность использования БАБ при ХСН.

Протокол CIBIS II предусматривал проведение исследования с одним из самых высококардиоселективных БАБ – бисопрололом. Вторым было исследование MERIT-HF с новой формой кардиоселективного БАБ – метопролола с замедленным высвобождением препарата. Особенностью бисопролола и метопролола является их липофильность, позволяющая проникать в ткани и оказывать выраженное действие на блокаду локальной выработки катехоламинов. Этим свойством не обладает наиболее используемый в России атенолол, что, по-видимому,

указывает на его малую эффективность при обострении ХСН,

Третьим был протокол BEST, посвященный исследованию с неселективным БАБ – буциндололом, обладающим дополнительными вазодилатирующими свойствами и умеренной внутренней симпатомиметической активностью.

Результаты двух исследований с кардиоселективными БАБ – бисопрололом и метопрололом – близки. Они снижают общую, СС, внезапную смертность и летальность из-за прогрессирования ХСН. Число побочных эффектов при медленном титровании препаратов не превышает 14-15% и достоверно не отличается от плацебо.

Бисопролол в исследовании CIBIS II титровался с 1,25 до 10 мг в период до 6 мес., метопролол, по протоколу MERIT HF, – с 12,5 до 200 мг в период до 4 мес.

Результаты, полученные в этих исследованиях, позволили рекомендовать кардиоселективные БАБ – бисопролол и метопролол (форма с замедленным высвобождением препарата) к применению в терапии больных с ХСН дополнительно к иАПФ.

Результаты применения буциндолола в исследовании BEST значительно уступали эффекту кардиоселективных препаратов.

Анализ 17 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включающих более 900 пациентов, преимущественно с ДКМП, показал, что улучшение ФВ и других гемодинамических параметров является универсальным свойством БАБ (метопролол, бисопролол, карведилол и др.).

При ХСН вначале происходит активация тканевых внутрисердечных нейрогормонов, что приводит к систолической и диастолической дисфункции сердца, снижению СВ.

Необходимо акцентировать внимание на негативных реакциях хронической гиперактивации САС:

– тахикардия и аритмия из-за повышения пейсмерной активности кардиомиоцитов;

– переполнение миокардиальных клеток кальцием, их контрактура, нарушение электрической стабильности, целостности мембран, некроз кардиомиоцитов (токсическое влияние катехоламинов на миокард);

– увеличение гипоксического стресса, что сопровождается гибернацией («спячкой») участков работоспособного миокарда и приводит к усилению апоптоза (программируемой гибели кардиомиоцитов);

– усиление застойных явлений и прогрессирования ХСН за счет стимуляции РААС.

В итоге происходит ремоделирование сердца (гипертрофия миокарда, дилатация и изменение геометрии полостей), гибель сократительного миокарда, тахикардия, аритмии, гипоксия миокарда и увеличение застойных явлений.

Одним из существенных факторов, способствующих формированию СН при АГ, является гипертрофия миокарда.

Выраженность ГЛЖ зависит не только от уровня АД, но и, в большей мере, от степени активации нейрогормонов, прежде всего – РААС.

Совместное воздействие ГЛЖ и активации нейрогормонов при АГ и ХСН представлено на рисунке.

#### Обоснование использования БАБ при ХСН.

Подключение  $\beta$ -адреноблокаторов в качестве четвертого компонента (диуретики, гликозиды, иАПФ) лечения ХСН оказывает позитивное воздействие на нейрогуморальную регуляцию, в определенной степени снижая необходимость инотропной стимуляции сердца.

Применение БАБ целесообразно в связи с вышеупомянутой активацией нейрогуморальных систем, приводящей к негативному влиянию на функции сердца, а также с учетом негативных свойств катехоламинов при ХСН – стимуляции активности РААС, пейсмерной активности и др.

*Положительные эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН:*

- уменьшение ЧСС;
- уменьшение ишемии (гипоксии миокарда);
- уменьшение гипертрофии миокарда;
- уменьшение гибели кардиомиоцитов;
- сокращение размеров (дилатации) ЛЖ;
- улучшение диастолического расслабления;
- уменьшение электрической нестабильности кардиомиоцитов (аритмии);
- восстановление чувствительности  $\beta$ -рецепторов;
- увеличение ФВ в среднем на 6% (как показало 21 плацебо-контролируемое исследование, включавшее более 1900 больных);

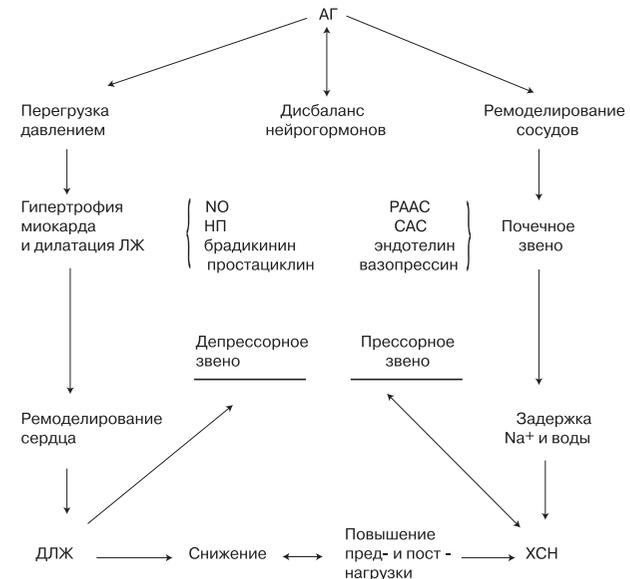


Рис. Центральная роль нейрогормонов в СС континууме.

Медленное титрование дозы БАБ от 1/8 средней терапевтической и удвоение доз до оптимальной каждые 2-3 недели позволяют избежать снижения ФВ.

Применение БАБ практически вводится всегда дополнительно («сверху») к традиционной терапии иАПФ, диуретиками, сердечными гликозидами.

Бетаадреноблокаторы (карведилол, бисопролол, метопролол) оказывают положительное влияние на прогноз ХСН, независимо от характера заболевания, приведшего к декомпенсации.

#### Принципы использования БАБ при ХСН.

1. Лечение должно начинаться с малых доз (1/8 средней терапевтической) с медленным титрованием дозировок.

2. Наиболее вероятен положительный эффект у больных ХСН III-IV ФК, с низкой фракцией выброса (<30%) и тахикардией (>80 уд/мин).

3. При сопутствующих желудочковых нарушениях сердечного ритма более эффективны некардиоселективные БАБ (особенно соталол).

4. У больных с умеренной ХСН предпочтительней назначение карведилола, который, кроме блокады  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -рецепторов, приводит к вазодилатации,  $\beta$ -блокаде, антиоксидантному эффекту.

5. Использование БАБ должно проводиться дополнительно к лечению иАПФ, диуретиками, сердечными гликозидами.

**Можно искусственно выделить три этапа исследований с различными БАБ.**

*I этап.* До 1994 г. завершаются два, относительно небольших, исследования с кардиоселективными БАБ – метопрололом (МДС, 383 больных) и бисопрололом (CIBIS, 641 больной).

Результаты этих двух исследований были многообещающими, но еще недостаточно убедительными.

**Таблица 2**  
**Применение БАБ при ХСН**

| Схема дозирования     | Метопролол-ретард (беталок ZOK) | Бисопролол (конкор) | Карведилол (дилатренд) |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------|------------------------|
| Первая доза, мг       | 5                               | 1,25                | 3,125                  |
| 1-я неделя            | 10                              | 1,25                | 6,25                   |
| 2-я неделя            | 15                              | 2,5                 | 6,25                   |
| 3-я неделя            | 30                              | 3,75                | 12,5                   |
| 4-я неделя            | 50                              | 5                   | 12,5                   |
| 5-я неделя            | 75                              | 5                   | 25                     |
| 6-я неделя            | 100                             | 5                   | 25                     |
| 7-я неделя            | 150                             | 5                   | 50                     |
| 8-11-я неделя         | 150                             | 7,5                 | 50                     |
| 12-15-я неделя        | 150                             | 10                  | 50                     |
| Желаемая доза, мг/сут | 100-150                         | 10                  | 50                     |

*II этап.* Американская программа изучения карведилола, состоявшая из четырех разных исследований и включавшая в сумме более 1000 больных. Включение карведилола в комплексную терапию ХСН, вместе с иАПФ, мочегонными средствами и гликозидами, приводило к уменьшению риска смерти на 65% (!) и риска госпитализаций в результате обострения ХСН – на 27%.

В 1997 г. было закончено Австралийско-Новозеландское исследование с карведилолом у 415 больных с умеренной ХСН на почве ИБС. Результаты оказались следующими: снижение риска госпитализаций на 23% и обострения течения ХСН плюс смертности – на 26%. Тогда же карведилол первым из БАБ был рекомендован в качестве основного средства лечения умеренной ХСН (до III ФК) в комплексе с иАПФ и диуретиками.

*III этап.* Результаты двух, наиболее крупных, исследований с кардиоселективными БАБ – бисопрололом (CIBIS II, 2647 больных) и продленной формой метопролола (MERIT HF, 3991 больной) – метопролола сукцинатом CR/XL – беталоком ZOK, доказали правомерность применения разных БАБ в комплексном лечении ХСН. Селективные БАБ достоверно снижали общую смертность (на 34% – бисопролол и на 35% – метопролол), внезапную смерть (на 49% – бисопролол и на 41% – метопролол) и число обострений ХСН и госпитализаций.

Учитывая успешные результаты применения БАБ, в 1999 г. были рекомендованы к использованию в качестве основных средств лечения ХСН, дополнительно к иАПФ, мочегонным и при необходимости – к сердечным гликозидам.

При лечении ХСН с использованием БАБ необходимо учитывать, что даже при отсутствии клинического улучшения длительное лечение БАБ уменьшает риск обострения и продлевает жизнь пациентов с ХСН.

Тактика лечения ХСН бетаадреноблокаторами в общем плане может быть сформулирована следующим образом:

– пациент должен находиться на стабильной дозе иАПФ, не вызывающей снижения АД ниже 85 мм рт. ст.;

– до назначения БАБ необходимо провести активную диуретическую терапию и достичь относительной стабильности состояния;

– необходимо по возможности отменить все дополнительные препараты, снижающие АД, прежде всего – вазодилататоры (нитраты);

– при гипотонии возможно включение в схему лечения кортикостероидных гормонов;

– стартовая доза препаратов должна быть очень низкой – 1/8 средней терапевтической, что составляет 3,125 мг для карведилола; 1,25 мг – для бисопролола; 1,25 мг – для метопролола; 20 мг – для соталола;

– в первые дни лечения целесообразно назначать БАБ не в одно и то же время с иАПФ и мочегонными, а с перерывом в 2-3 ч;

– в первые дни лечения необходим контроль величины диуреза и массы тела;

– увеличение дозы БАБ должно производиться медленно – удвоение дозировок не ранее, чем 1 раз в 2 недели. Период титрования в исследовании CIBIS II составлял 6 мес., что позволило увеличить дозу препарата с 1,25 до 10 мг/сут;

– «целевые» дозы для карведилола – 25 мг 2 раза в сутки, бисопролола – 10 мг/сут, для метопролола – до 200 мг/сут, для соталола – до 160 мг 2 раза в сутки.

Схемы назначения БАБ при ХСН приведены в табл. 2.

Одним из самых перспективных препаратов лечения ХСН различной этиологии является неселективный  $\beta$ -блокатор без собственной симпатомиметической активности – карведилол.

Уточнение факта, что периферическая вазоконстрикция приводит к прогрессированию левожелудочковой дисфункции у больных ХСН, способствовала созданию БАБ с  $\beta$ -1-адреноблокирующим действием, исключающих участие СНС в процессе вазоконстрикции.

Одним из таких препаратов, сочетающих свойства неселективного БАБ без собственной симпатомиметической активности и свойства  $\alpha$ -1-адреноблокатора является карведилол (дилатренд, «Ф. Хоффман-Ля-Рош», Швейцария) в таблетках по 6,25; 12,5 и 25 мг.

Улучшение показателей сократимости на фоне терапии карведилолом объясняется снижением активности нейрогуморальной системы, улучшением контрактильного синхронизма, блокадой норэпинефрин-опосредованного роста миоцитов, предупреждением токсического действия катехоламинов на миоциты, увеличением миокардиального пула катехола-

минов, регуляцией функции  $\beta$ -адренорецепторов, улучшением миокардиальной биоэнергетики.

Добавление карведилола к традиционной терапии ХСН позволяет добиться значительного клинического и гемодинамического улучшения с наименьшими затратами. Лучшего эффекта удастся достигнуть у пациентов с тяжелым течением ХСН (III-IV ФК). В начале лечения карведилолом возможно кратковременное ухудшение (Packer M. et al., 1996), которое сменяется заметным улучшением. Дозу препарата следует титровать медленно и осторожно (Л.И. Ольбинская и соавт., 1999).

Карведилол обладает антипролиферативными свойствами, предотвращающими прогрессирующую перестройку сосудов, которая усиливает гемодинамические нарушения при СН.

В 8 исследованиях по карведилолу (1658 больных) показано достоверное снижение риска смерти на 49%. Лечение следует начинать с малых доз (1/8 часть). Наибольший эффект отмечен у больных с выраженной СН, ФВ < 30% и тахикардией > 80 в 1 мин.

Уникальный фармакологический профиль карведилола препятствует повышению симпатического тонуса, способствует подавлению РААС через  $\beta$ -блокирование и ингибированию эндотелина и эндотелин-обусловленных эффектов.

По наблюдениям Packer M. (1997), декомпенсация встречается в первые дни и недели после начала терапии БАБ у 10-20% больных с ХСН. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании МДС (1993) изучалось влияние метопролола (до 150 мг/сут) на отдаленный прогноз у 383 больных с ДКМП и ФВ ЛЖ менее 40%. Наблюдение варьировало по продолжительности от 12 до 18 мес. Было установлено, что длительная терапия метопрололом замедляет прогрессирование ХСН у больных ДКМП, однако не оказывает существенного влияния на смертность.

Такой, казалось бы, «рутинный» симптом, как уменьшение ЧСС, является важным критерием в оценке действия БАБ, но практические врачи нередко излишне опасаются урежения пульса. Средняя ЧСС, к которой стремятся врачи, нередко оказывается равной 70 в 1 минуту. Это заметно снижает эффективность терапии БАБ и не позволяет получить оптимальный эффект. Целесообразно снижение ЧСС до 55 и менее сокращений в 1 минуту, если это клинически коррелирует с улучшением симптоматики ХСН.

Следует отметить, что до настоящего времени практические врачи явно недостаточно назначают БАБ, причем базисным препаратом этой группы остается атенолол (а не метопролол!).

Так, среди пациентов с СН в Нижегородской области,  $\beta$ -блокаторы принимали в 1998 г. лишь 8,7% больных, в 2000 г. – 12,3%. В структуре назначаемых  $\beta$ -блокаторов основную долю составляет атенолол (в

1998 г. – 75,6%, в 2000 г. – 78,1%), Е.В. Щербина и соавт., 2001. Нам представляется, что базисным БАБ должен быть метопролол.

Метопролол имеет целый ряд позитивных качеств. Препарат относится к БАБ с собственной симпатомиметической активностью, характеризуется менее выраженным хронотропным действием и уменьшением риска возникновения брадикардии. Он является кардиоселективным БАБ, действующим, преимущественно, на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, меньше влияет на бронхообструкцию, отличается пролонгированным действием. Относится к липофильным БАБ с эффектом первого прохождения через печень, имеет короткий период полувыведения (до 5 час) и обладает пролонгированным действием.

Метопролол характеризуется отрицательным хронотропным действием со снижением ЧСС, замедлением А-V проводимости. Отрицательное батмотропное действие заключается в снижении возбудимости миокарда, отрицательное инотропное действие заключается в определенном снижении сократительной функции миокарда. Наибольшее снижение сократительной функции миокарда с увеличением КСО и КДО обычно происходит к концу 2-3-й недели лечения. Затем, после 1-3 мес. приема метопролола, наблюдается улучшение сократимости миокарда с повышением ФВ и прекращением увеличения объемов сердца. На этих уровнях улучшенная гемодинамика может сохраняться в течение многих месяцев и даже лет.

Реальное урежение ЧСС происходит обычно к концу 2-й недели. Максимальное урежение ЧСС происходит к 6-й неделе непрерывного лечения. Исследование MERIT HF показало, что использование БАБ (метопролола) не сопровождается, так называемым, эффектом первой дозы, не отмечается резкого снижения АД с симптомами гипотонии.

При длительном применении БАБ (6 мес. и более) может даже отмечаться тенденция к некоторому повышению АД, что, по-видимому, связано с улучшением сократительной, пропульсивной функции миокарда.

В России имеется ряд препаратов – эгилок, корвитол и др., полностью биоэквивалентных метопрололу, которые следует рассмотреть специально.

Эгилок (метопролол), фирмы «EGIS», Венгрия – высоколипофильный, кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор, без внутренней симпатомиметической активности; урежает ЧСС, уменьшая автоматизм синусового узла, замедляет АВ-проводимость, снижает возбудимость, потребность миокарда в кислороде, при длительном использовании увеличивает сократимость миокарда и СВ, не влияет негативно на липидный обмен. Начальная суточная доза составляет 25-50-100 мг в 1-2 приема.

Корвитол (метопролол), фирмы «Берлин-Хеми», Германия, обладает антиангинальным, гипотензив-

ным и антиаритмическим действием, селективно блокирует  $\beta_1$ -адренорецепторы, уменьшает частоту приступов стенокардии, урежает ритм сокращений, в начале лечения снижает СВ. Одна таблетка содержит 50 и 100 мг – однократно или в 2 приема.

Небилет (небиволол), фирмы «Берлин-Хеми», Германия, представляет собой высокоселективный БАБ III поколения, модулирующий синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов и вызывающий эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Повышение синтеза NO приводит к антиагрегантному, антипролиферативному и антиоксидантному эффектам, торможению прогрессирования атеросклероза. При СН препарат улучшает системную и внутрисердечную гемодинамику, повышает ФВ, снижает пост- и преднагрузку. Средняя суточная доза составляет S-1 таблетку (2,5-5 мг).

По этим трем препаратам имеется собственный, вполне позитивный, клинико-гемодинамический опыт их использования при ХСН.

Бисопролол (конкор), фирмы Мерк КгаА, Никомед, Норвегия, отличается своей оригинальной фармакокинетикой. Биодоступность составляет 98%, имеет самый большой период полувыведения – 10-12 час и период максимальной концентрации – 3-4 часа, является липофильным препаратом. Начинать лечение СН нужно с 1/8 терапевтической дозы бисопролола – 1,25 мг. Оптимальная доза – 10 мг.

Определенные преимущества контролируемого (продленного) высвобождения имеет метопролола сукцинат CR/XL – беталок ZOK. Метопролола сукцинат CR/XL в дозах 50 – 100 мг/сут обеспечивает более равномерное и продолжительное уменьшение ЧСС и снижение АД, замедление развития атеросклеротического процесса, что уникально для БАБ (исследования BCAPS, ELVA).

В крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях MERIT-HF и RESOLVD продемонстрировано снижение общей и сердечно-сосудистой летальности, частоты внезапной смерти, прогрессирования ХСН у пациентов, получавших метопролола сукцинат CR/XL. Названные исследования изменили прежнее мнение о негативном влиянии БАБ на снижение систолической функции и способствовали его назначению в форме одного из стандартов лечения ХСН. На фоне 3-х летнего приема метопролола замедленного высвобождения, назначавшегося в малых дозах (25 мг/сут.), отмечались достоверно меньшие величины комплекса интима/медиа, что свидетельствовало об уменьшении атеросклеротического процесса в сонных артериях. Эффективность метопролола замедленного высвобождения была показана на всех этапах континуума – от модификации факторов риска

до улучшения прогноза пациентов с СН и обратного развития процессов патологического ремоделирования.

Согласно данным исследования IMPROVEMENT, в 1998 г. частота назначения  $\beta$ -блокаторов пациентам с АГ и СН терапевтами России составила 38,2%, что соответствует 8 месту (!) среди стран-участниц. Более того, оказалось, что чаще всего (в 93,9% случаев) назначались атенолол и анаприлин –  $\beta$ -блокаторы, не совсем пригодные для лечения СН и АГ (В. Ю. Мареев, 2003).

Следует помнить о последствиях внезапной отмены  $\beta$ -адреноблокаторов, особенно при сочетании АГ и ИБС и СН. Так, у больных АГ после прекращения длительной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами вероятность обострения ИБС, по материалам Psaty V. et al. (1990), увеличивается в 4,5 раза.

Синдром отмены в форме «рикошетной» гипертонии при АГ и СН отмечался после внезапного прекращения терапии такими  $\beta$ -адреноблокаторами, как пропранолол, атенолол, метопролол и др. Однако, она не характерна для  $\beta$ -адреноблокаторов со сверхдлинным действием – бетаксолола, бисопролола, беталока ZOK, небиволола.

Принципы использования БАБ при лечении ХСН (мнение экспертов США с некоторыми небольшими коррекциями) могут быть, по-видимому, сформулированы следующим образом.

Все больные со стабильной ХСН II-IV ФК, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, должны получать  $\beta$ -адреноблокаторы (за исключением случаев, где имеются противопоказания и неспособность применения этих препаратов);  $\beta$ -адреноблокаторы обычно применяются с диуретиками и иАПФ.

Побочные эффекты могут возникать в начале лечения; они обычно исчезают при длительном применении  $\beta$ -адреноблокаторов; улучшение может не отмечаться в первые 2-3 мес. терапии; замедление прогрессирования ХСН может наблюдаться даже при отсутствии симптомного улучшения.

3. Отсутствуют достаточные основания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов для лечения больных с нестабильной ХСН; препараты предназначены для длительной терапии ХСН; их, по-видимому, не следует использовать для лечения острых ситуаций, возникающих при рефрактерной СН.

В заключение хочется привести пророческие слова крупного российского кардиолога В.А. Алмазова, относящиеся к БАБ: «... это препараты, применение которых, так же, как и гликозидов, при сердечной недостаточности требует большого врачебного опыта. Хотя мы и живем теперь с вами в эпоху доказательной медицины, лечение больного требует и врачебного мастерства».

Поступила 10/12-2003