

Л.Л. Сидорова

Главный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь», Киев

Блокаторы β -адренорецепторов при хронической сердечной недостаточности: *Tantum scimus, quantum memoria tenemus**

Возможно, не существует синдрома, столь хорошо изученного, как синдром хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рекомендации по ведению пациентов с ХСН регулярно пересматривают эксперты Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology — ESC), четко обозначены критерии диагностики, тактика ведения пациентов, группы препаратов и их конкретные представители, обладающие доказанной эффективностью. Тем не менее практикующие врачи часто задают вопросы о возможности применения того или иного представителя группы в конкретной клинической ситуации, и особенно часто они относятся к представителям группы блокаторов β -адренорецепторов.

Еще 10 лет назад такие вопросы были маловероятными — у всех в памяти были результаты исследований, которые позволили вывести эту группу препаратов, обладающих отрицательным инотропным действием, на первое место в лечении пациентов со сниженными параметрами насосной функции сердца. Что изменилось за эти годы? Казалось бы, все вопросы в отношении применения блокаторов β -адренорецепторов у больных ХСН выяснены. Позиция этой группы препаратов в лечении больных ХСН сегодня определена ESC: назначение блокаторов β -адренорецепторов дополнительно к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рекомендовано всем симптомным пациентам со стабильной ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца для снижения количества госпитализаций и смертности (класс рекомендации I, уровень доказательности A) (Popikowski P. et al., 2016).

Однако результаты клинико-эпидемиологических исследований, посвященных оценке применения лекарственных средств в условиях реальной клинической практики, свидетельствуют о том, что препараты этой группы получает 41% больных ХСН в возрасте <65 и 60% пациентов — в возрасте 65–75 лет (Шаварова Е.Н. и соавт., 2016). Из включенных в регистр РЕКВАЗА 3690 амбулаторных пациентов с ХСН блокаторы β -адренорецепторов получают только 44,4%, а из включенных в регистр ПРОФИЛЬ 1542 больных, обратившихся за консультативной помощью в специализированные кардиологические центры, — только 67,5% (Марцевич С.Д. и соавт., 2016). Таким образом, сегодня можно говорить не только о проблеме выбора конкретного блокатора β -адренорецепторов для больного ХСН, но и о том, что далеко не все пациенты, имеющие показания к назначению препаратов этой группы, их получают.

Назначение блокаторов β -адренорецепторов при ХСН патогенетически обосновано, что обусловлено их влиянием на одно из важнейших звеньев сердечно-сосудистого континуума — активацию симпатoadrenalовой системы (САС). Активация САС является первой компенсаторной реакцией на снижение минутного объема крови и неспособность сердца обеспечить метаболические потребности организма. Эта реакция первоначально «выгодна» организму и направлена на:

- потенцирование веноконстрикции, обеспечивающей венозный возврат и повышение давления наполнения сердца и сердечного выброса через механизм Франка — Старлинга;
- обеспечение насосной функции сердца и сократимости миокарда;

- поддержание уровня артериального давления (АД) в условиях сниженного сердечного выброса (Скворцов Р.А. и соавт., 1999).

Длительная гиперактивация САС при ХСН из компенсаторного фактора превращается в фактор, способствующий прогрессированию поражения сердца (табл. 1).

Таблица 1. Эффекты хронической гиперактивации САС (адаптировано из: Скворцов Р.А. и соавт., 1999)

Механизм	Клинический эффект
Повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС)	Нарушение соотношения сила сокращений/ЧСС
Перегрузка кардиомиоцитов кальцием и угнетение функции митохондрий, опосредуемые через β -адренорецепторы сердца и циклический аденозинмонофосфат	Повреждение кардиомиоцитов в результате некроза и апоптоза
Стимуляция норадреналином роста клеток и провоцирование развития оксидативного стресса в кардиомиоцитах	Запуск апоптоза
Положительный ино- и хронотропный эффект норадреналина	Гипертрофия миокарда и повышение давления наполнения камер сердца, несоответствие между возросшими потребностями миокарда в кислороде и возможностями его доставки, что приводит к ишемии миокарда, независимо от состояния коронарного русла
Структурные изменения (гипертрофия и фиброз) и функциональные нарушения миокарда	Повышение автоматизма кардиомиоцитов, усиление триггерной активности, провокация нарушений ритма сердца
Стимуляция секреции ренина, снижение почечного кровотока, повышение реабсорбции натрия в почках	Задержка жидкости и формирование отежного синдрома

Именно на гиперактивность САС направлено действие блокаторов β -адренорецепторов. С позиции сердечно-сосудистого континуума цель назначения препаратов этой группы — снижение гиперактивности САС и устранение патофизиологических ее проявлений.

Блокаторы β -адренорецепторов обладают также рядом других благоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему:

- антигипертензивным действием в результате угнетения высвобождения ренина, образования ангиотензина II и альдостерона вследствие блокирования β_1 -адренорецепторов в юктагломерулярных клетках почек, блокады пресинаптических α -адренорецепторов и снижения центральной вазомоторной активности;
- антиишемическим действием, обусловленным уменьшением потребности миокарда в кислороде вследствие снижения ЧСС, сократимости миокарда и уровня систолического АД;
- способностью вызывать обратное ремоделирование ЛЖ (уменьшать его размеры и увеличивать ФВ);
- антиаритмическим эффектом вследствие уменьшения спонтанной импульсации эктопических водителей ритма, замедления проведения и повышения рефрактерного периода атриовентрикулярного узла;
- другими механизмами: способностью ограничивать апоптоз кардиомиоцитов, угнетать агрегацию тромбоцитов, снижать

*Мы знаем столько, сколько помним (лат.)

механическую нагрузку на бляшку, восстанавливать чувствительность β-адренорецепторов, снижать экспрессию миокардиальных генов, проявлять антиоксидантные свойства и угнетать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

В соответствии с рекомендациями ESC (2016), для лечения больных ХСН рекомендованы четыре блокатора β-адренорецепторов: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат CR/XR и небиволол, эффективность и безопасность которых в лечении больных ХСН доказана результатами крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с твердыми конечными точками (табл. 2).

Анализ результатов РКИ свидетельствует, что по влиянию на клиническую эффективность и безопасность три блокатора

β-адренорецепторов, разрешенные к применению для лечения больных с ХСН еще в 2001 г. (бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат), отличаются незначительно. Также незначительно отличаются эти три препарата по влиянию на выживаемость больных ХСН в зависимости от пола, возраста, тяжести течения синдрома, наличия сопутствующих заболеваний (табл. 3). Их применение независимо от пола способствует снижению на 31–39% ОР смерти у пациентов с высокими ФК ХСН, лиц пожилого возраста (в среднем на 31%).

Тем не менее наличие различий в дизайне РКИ, в которых принимали участие эти три блокатора β-адренорецепторов, позволяют говорить о некоторых различиях их доказательных баз. Анализ результатов РКИ в специальных группах продемонстри-

Таблица 2. РКИ по изучению выживаемости больных ХСН, применявших блокаторы β-адренорецепторов

Исследование	Дизайн исследования*	Бисопролол	Результат
CIBIS (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, 1994)	Интервенционное РКИ с участием 641 больного ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA. Оценка эффективности и безопасности применения бисопролола (доза после титрации – 5 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии		Снижение относительного риска (ОР) смертности: <ul style="list-style-type: none"> • пациентов с дилатационной кардиомиопатией на 53%; • пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на 47%; • пациентов с ЧСС >80 уд./мин на 42%; • общей смертности на 21% (недостаточно); • госпитализации на 34%
CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II, 1999)	Интервенционное РКИ с участием 2647 больных ХСН, резистентной к традиционной терапии. Оценка эффективности и безопасности дополнительного назначения бисопролола (доза после титрации – 10 мг/сут)		Снижение ОР смерти: <ul style="list-style-type: none"> • от всех причин на 34%; • внезапной смерти на 44%; • госпитализации по поводу ХСН на 32%
CIBIS III** (Willenheimer R. et al., 2005)	Интервенционное РКИ с участием 1010 пациентов с систолической ХСН. Сравнительная оценка эффективности начальной монотерапии бисопрололом (целевая доза – 10 мг/сут) или эналаприлом (целевая доза – 20 мг/сут)		Снижение в группе монотерапии бисопрололом по сравнению с монотерапией эналаприлом ОР смерти: <ul style="list-style-type: none"> • при монотерапии на 28%; • к концу 19-го года наблюдения – на 31%
Карведилол			
US Carvedilol Programme (Packer M., Xolucci W.S., 1996)	Интервенционное РКИ с участием 1094 больных ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ <35%. Оценка эффективности и безопасности применения карведилола (доза после титрации – 50 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии		Снижение ОР: <ul style="list-style-type: none"> • общей смерти на 65%; • риска прогрессирования ХСН на 48%; • госпитализации на 27%
Australia – New Zealand Carvedilol Trial (1997)	Интервенционное РКИ с участием 415 больных ХСН II–IV ФК по NYHA. Оценка эффективности и безопасности применения карведилола (доза после титрации – 50 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии		Снижение ОР развития комбинированной конечной точки «смерть или госпитализация» на 28%
COPERNICUS (Packer M. et al., 2002)	Интервенционное РКИ с участием 289 больных ХСН IV ФК по NYHA. Оценка эффективности и безопасности применения карведилола (доза после титрации – 50 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии		Снижение ОР общей смерти на 35%
CAPRICORN (Domingues L.J. et al., 1999)	Интервенционное РКИ с участием 1959 пациентов с дисфункцией ЛЖ вследствие ИМ. Оценка эффективности и безопасности применения карведилола (доза после титрации – 50 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии		Снижение ОР: <ul style="list-style-type: none"> • общей смерти на 23%; • смерти или госпитализации на 8%; • внезапной смерти на 26%; • сердечно-сосудистой смерти на 25%; • развития ИМ без летального исхода на 41%
PRECISE (Packer M., Xolucci W.S., 1996)	Интервенционное РКИ с участием 278 пациентов с умеренной и тяжелой ХСН (ФВ ЛЖ 31–35%). Оценка эффективности и безопасности применения карведилола (доза после титрации – 50–100 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии**		Снижение ОР: <ul style="list-style-type: none"> • смерти или госпитализации на 39%; • риска госпитализации на 46%
MOCHA (Bristow M.R. et al., 1996)	Интервенционное РКИ с участием 345 пациентов с умеренной и тяжелой ХСН. Оценка эффективности и безопасности применения карведилола (доза после титрации – 12,5–50 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии**		Снижение ОР: <ul style="list-style-type: none"> • смерти или госпитализации на 49%; • риска смерти на 73%; • госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений на 45%
Метопролола сукцинат CR/XL			
RESOLVD (McKelvie R.S. et al., 1999)	Интервенционное РКИ с участием 768 больных с ХСН II–III ФК по NYHA. Оценка эффективности и безопасности применения метопролола (доза после титрации – 200 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии		Снижение ОР смерти на 54%
MERIT HF (1999)	Интервенционное РКИ с участием 3991 больного ХСН II–IV ФК по NYHA. Оценка эффективности и безопасности применения метопролола (доза после титрации – 100 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии		Снижение ОР: <ul style="list-style-type: none"> • общей смерти на 34%; • кардиальной смерти на 38%; • внезапной смерти на 41%; • смерти вследствие прогрессирования ХСН на 49%
Небиволол			
SENIORS (Flather M.D., Shibata M.C., 2005)	Интервенционное РКИ с участием 1342 больных ХСН в возрасте >70 лет (ФВ ЛЖ <35% на протяжении 6 мес или госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН на протяжении 12 мес). Оценка эффективности и безопасности применения небиволола (доза после титрации – 10 мг/сут) дополнительно к традиционной терапии		Снижение ОР достижения комбинированной конечной точки «общая смерть или госпитализация в связи с сердечно-сосудистой причиной» на 14%. Снижение ОР смерти недостаточно

*Дизайн исследований (кроме исследования CIBIS III) предусматривал назначение блокатора β-адренорецепторов на фоне терапии иАПФ и диуретиком; **дизайн исследования предусматривал сравнение выживаемости больных ХСН при начале лечения с монотерапии бисопрололом или монотерапии эналаприлом.

Таблиця 3. Влияние блокаторов β-адренорецепторов на выживаемость больных ХСН в зависимости от пола, возраста, тяжести течения синдрома и сопутствующей патологии (Сидорова Л.Л., 2007)

Исследование	Результаты анализа в специальных группах			
	Женщины	Пожилой возраст	Тяжелая ХСН (III–IV ФК по NYHA)	Сопутствующая патология
CIBIS II (бисопролол)	ОР смерти ниже на 36%	Снижение у больных в возрасте >71 года ОР: • общей смертности или госпитализации на 20%; • смерти на 31%	Снижение ОР смерти на 31%, сопоставимое с результатом в общей группе	Снижение ОР смерти в одинаковой степени выражено в общей группе, у больных сахарным диабетом, при наличии патологии почек
COPERNICUS (карведилол)	Различия в зависимости от пола отсутствовали	Достоверное снижение ОР смерти от всех причин больных в возрасте >65 лет	Снижение ОР смерти на 35%, сопоставимое с результатом в общей группе	Данные не определены
MERIT HF (метопролола сукцинат)	Различия в зависимости от пола отсутствовали	Достоверное снижение ОР смерти от всех причин больных в возрасте >69 лет	Снижение ОР смерти на 39%, сопоставимое с результатом в общей группе	Влияние на конечную точку не зависит от наличия АГ
SENIORS (небиволол)	Достоверное влияние на конечную точку только в подгруппе женщин	Достоверное снижение ОР достижения конечной точки «смерть и госпитализация» у больных в возрасте 70–75 лет	Снижение ОР смерти недостоверное независимо от ФВ ЛЖ (<35 или >35%)	Данные не выявлены

ровал, что наличие коморбидности не снижает влияния на выживаемость больных ХСН при наличии:

- артериальной гипертензии (АГ) (исследование MERIT-HF с метопролола сукцинатом CR/XL);
- сахарного диабета и патологии почек (исследование CIBIS II с бисопрололом);
- ИМ в анамнезе (исследование CAPRICORN с карведилолом).

Совсем иные результаты получены в исследовании SENIORS в подгруппах пациентов, принимавших небиволол. Дополнительное применение этого блокатора β-адренорецепторов оказало достоверное влияние только на комбинированную конечную точку «смерть или госпитализация» и только в подгруппах женщин и пациентов в возрасте 70–75 лет. Достоверное влияние на ОР смерти отсутствовало во всех возрастных подгруппах и подгруппах пациентов с величиной ФВ ЛЖ >35 или <35%.

Таким образом, имеющиеся данные литературы и результаты крупных РКИ с твердыми конечными точками дают возможность говорить о том, что ни один из трех «традиционных» в терапии ХСН блокаторов β-адренорецепторов (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат) не имеет существенных преимуществ в показателях эффективности и выживаемости, однако эти препараты несколько отличаются профилем коморбидности и влиянием на прогноз при наличии сахарного диабета и патологии почек (бисопролол), АГ (метопролола сукцинат) и после перенесенного ИМ (карведилол).

Попытки найти «лучший» блокатор β-адренорецепторов для лечения больных ХСН привели к пересмотру результатов основных масштабных РКИ по применению блокаторов β-адренорецепторов при ХСН (РКИ CIBIS-II, COPERNICUS и подгруппы SENIORS-SHF по сравнению со стратифицированными подгруппами из исследования MERIT-HF — MERIT-HFc), проведенному J. Wikstrand и соавторами (2014). В этом пересмотре проведена оценка влияния бисопролола, метопролола сукцината CR/XL, карведилола и небиволола у сопоставимых пациентов на показатели:

- общей смертности;
- смертности от всех причин или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (время до первого события);
- смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН;
- переносимости (частота случаев отмены лечения).

Согласно результатам этого исследования, ежегодные показатели смертности в группах плацебо и блокаторов β-адренорецепторов составили:

- в РКИ CIBIS-II (n=2647) 13,2% в сравнении с 8,8% (снижение ОР 34%, 95% доверительный интервал (ДИ) 19–46%; p<0,0001);
- в РКИ MERIT-HFc (n=2002) 14,8% в сравнении с 8,6% (снижение ОР 42%, 95% ДИ 24–56%; p<0,0001);
- в РКИ COPERNICUS (n=2289) 19,7% в сравнении с 12,8% (снижение ОР 35%, 95% ДИ 19–48%; p=0,0014);
- в РКИ MERIT-HFc (n=795) 19,1% в сравнении с 11,7% (снижение ОР 39%, 95% ДИ 11–58%; p=0,0086);
- в РКИ SENIORS-SHF (n=1359) 11,3% в сравнении с 9,7% (снижение ОР 16%; недостоверно).

- в РКИ MERIT-HFc (n=985) 14,8% в сравнении с 10,1% (снижение ОР 32%, 95% ДИ 2–53; p=0,038).

Результаты исследования переносимости препаратов в этом пересмотре показали, что частота прекращения приема блокаторов β-адренорецепторов в стратифицированных по MERIT-HF подгруппах РКИ COPERNICUS (карведилол) и CIBIS-II (бисопролол) была ниже, чем в соответствующих группах плацебо. Однако в РКИ SENIORS-SHF частота отмены небиволола и плацебо была одинакова.

Результаты этого пересмотра подтвердили одинаковую эффективность и переносимость бисопролола, карведилола и метопролола сукцината CR/XL, их сопоставимость у пациентов с систолической ХСН, независимо от ФК по NYHA или величины ФВ ЛЖ. Небиволол оказался менее эффективным и переносился хуже (Wikstrand J. et al., 2014).

При назначении блокаторов β-адренорецепторов следует учитывать, что рекомендованные для лечения больных ХСН представители группы имеют существенные фармакодинамические и фармакокинетические отличия (табл. 4).

Блокаторы β-адренорецепторов отличаются (Vintila M.M., 2005):

- селективностью (способностью избирательно блокировать β₁-адренорецепторы миокарда);
- наличием дополнительных свойств, в первую очередь вазодилатирующих;
- собственной симпатомиметической активностью;
- продолжительностью действия.

Обладающие доказанной эффективностью и безопасностью при лечении больных ХСН блокаторы β-адренорецепторов относятся к разным группам:

- бисопролол — кардиоселективный, без внутренней симпатомиметической активности, амфотильный (растворяющийся в жирах и воде) препарат;
- карведилол — некардиоселективный (блокирует не только β₁- и β₂-, но и α-адренорецепторы), липофильный блокатор β-адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности с дополнительными вазодилатирующими свойствами;
- метопролола сукцинат — кардиоселективный, липофильный, без внутренней симпатомиметической активности препарат;
- небиволол — кардиоселективный, липофильный, без внутренней симпатомиметической активности блокатор β-адренорецепторов.

Таблиця 4. Фармакокинетические свойства блокаторов β-адренорецепторов (Reiter M.J., 2004)

Препарат	β ₁ -селективность	Биодоступность, %	Абсорбция, %	Связь с белками, %	Липофильность	Период полувыведения, ч
Бисопролол	+3	80	>90	30	+	9–12
Карведилол*	0	25–35	>95	98–99	++	6–10
Метопролол	+2	40–50	>95	10	++	3–4
Небиволол*	+4	85–95	>95	95	++	14–24

*Препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами.

рецепторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами.

Антигипертензивная активность неселективных и β_1 -селективных блокаторов β -адренорецепторов практически одинакова, однако β_1 -селективные препараты лучше переносятся пациентами и имеют меньше побочных эффектов.

Выделяют три подтипа адренорецепторов:

- β_1 -адренорецепторы, расположенные в сердце. Через них реализуется стимулирующее влияние катехоламинов на сердце — влияние на ЧСС, сократимость и проводимость миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты); β_1 -селективные блокаторы более безопасны у пациентов с обструктивными заболеваниями легких и в меньшей степени влияют на липидный спектр крови и метаболизм глюкозы;
- β_2 -адренорецепторы, расположенные преимущественно в бронхах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, скелетных мышцах, поджелудочной железе. Стимуляция этих рецепторов приводит к дилатации бронхов, сосудов, релаксации гладких мышц и секреции инсулина;
- β_3 -адренорецепторы, расположенные преимущественно на мембранах адипоцитов. Участвуют в липолизе и термогенезе.

Со способностью блокаторов β -адренорецепторов блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда связывают положительные эффекты блокаторов β -адренорецепторов, со способностью блокировать β_2 -адренорецепторы — их побочные эффекты (бронхоспазм, сужение периферических сосудов). Преимуществом кардиоселективных блокаторов β -адренорецепторов (бисопролол, метопролола сукцинат, небиволол) является отсутствие при их применении в обычных дозах побочных эффектов вследствие блокады β_2 -адренорецепторов — бронхоспазма, синдрома Рейно, нарушений углеводного и липидного обменов и др. (Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., 2004). Тем не менее необходимо иметь в виду, что степень кардиоселективности неодинакова у различных представителей группы (см. табл. 4) и может снижаться или полностью исчезать при применении препаратов в высоких дозах.

Обычно самым селективным блокатором β -адренорецепторов называют небиволол. Такой вывод базируется на широко распространенных данных A. van deVater и соавторов (1988), полученных в эксперименте с изолированными тканями подопытных животных (оценка β -адренергического ответа в правом предсердии (β_1) и в трахеальной (β_2) ткани морских свинок при помощи анализа Шильдса), свидетельствующих о 293-кратной β_1 -селективности небиволола. Однако анализ данных литературы, посвященных β_1 -селективности блокаторов β -адренорецепторов, позволил выявить интересные факты. Результаты экспериментального исследования, выполненного практически в это же время на более современной научной базе (опять же с использованием тканей экспериментальных животных), продемонстрировали значительно меньшую селективность небиволола: 48–55-кратную — в исследовании с радиолигандами на β_1 -адренорецепторах легочной ткани кроликов и β_2 -адренорецепторах легких крыс (Pauwels P.J. et al., 1989). Чуть позже эта группа авторов в исследовании с радиолигандами на СНО-клетках, содержащих человеческие β_1 - и β_2 -адренорецепторы, показала всего лишь 10-кратную β_1 -селективность небиволола (Pauwels P.J. et al., 1991).

Результаты исследования, проведенного Maасk C. et al. (2001), поставили под вопрос β_1 -селективность небиволола в миокарде человека. Согласно результатам исследования, проведенного этими исследователями, β_1 -селективность небиволола в миокарде человека оказалась 2–4-кратной (критерий неселективности), а в клетках COS-7, содержащих человеческие β_1 - и β_2 -адренорецепторы, — лишь 3-кратной. Изучаемая в этом исследовании β_1 -селективность другого блокатора β -адренорецепторов — бисопролола — в миокарде человека была 16–20-кратной, а в клетках COS-7 — 7–15-кратной и значительно превышала показатели селективности небиволола. В этом исследовании β_1 -селективность обоих блокаторов β -адренорецепторов изучали с использованием радиоактивно меченного лиганда йодоцианопиндолола в изолированной ткани трабекулы из правого предсердия человека, полученной в ходе операции шунтирования на открытом сердце, и на препаратах мышечных полосок из ЛЖ, полученных в ходе операций по трансплантации сердца.

Эти данные вызывают необходимость более пристального внимания к исследованиям, посвященным β_1 -селективности небиволола.

Именно с высокой β_1 -селективностью бисопролола связывают клиническую эффективность этого препарата у больных с ХСН и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В РКИ M. Lainscak и соавторов (2011) проведена сравнительная оценка эффективности бисопролола и карведилола (блокатор β_1 -, β_2 - и α -адренорецепторов) у больных ХСН. ХОБЛ часто сопровождает ХСН и является ключевым фактором как недостаточного назначения, так и недостаточной дозы блокаторов β -адренорецепторов у таких пациентов. В указанном исследовании рандомизированы 63 пациента (81% мужчин) в возрасте 73 ± 9 лет с ХСН легкой/умеренной степени (ФВ ЛЖ в среднем — $33 \pm 7\%$) и ХОБЛ (у 76% II стадия, согласно классификации Глобальной инициативы по борьбе с ХОБЛ). Оценивали динамику показателей внешнего дыхания, данные электрокардиограммы в 12 отведениях и уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-МНУП).

Целевую дозу переносили нормально 49% пациентов (56% — в группе бисопролола, 42% — в группе карведилола). У 19 (30%) пациентов развились неблагоприятные события в период наблюдения (19% — в группе бисопролола, 42% — в группе карведилола; $p=0,045$). Оба препарата снижали ЧСС — бисопролол с 75 ± 14 до 68 ± 10 за 1 мин ($p=0,007$); карведилол — с 78 ± 14 до 72 ± 12 за 1 мин ($p=0,016$) и не оказывали влияния на уровень NT-МНУП. Объем форсированного выдоха за 1 с достоверно увеличился в группе бисопролола (с 1561 ± 414 до 1698 ± 519 мл; $p=0,046$) и не изменился в группе карведилола (исходная величина 1704 ± 484 , к концу исследования — 1734 ± 548 мл; $p=0,44$). Результаты этого РКИ продемонстрировали преимущества бисопролола перед карведилолом у больных ХСН при наличии ХОБЛ — способность улучшать состояние функции внешнего дыхания и меньшее количество побочных реакций. Инициация и титрование дозы блокаторов β -адренорецепторов у пациентов с коморбидностью ХСН и ХОБЛ при применении бисопролола возможно у 87%, достижение целевой — у 49% пациентов.

Таким образом, анализ доказательной базы блокаторов β -адренорецепторов, рекомендованных ESC (2016) для лечения больных ХСН, свидетельствует об отсутствии существенных различий в показателях эффективности и безопасности трех представителей класса — бисопролола, карведилола и метопролола сукцината CR/XL. Однако наличие различий в дизайне исследований, в которых изучали эти препараты, свидетельствуют о некоторых их различиях при коморбидности. Доказательства сохранения эффективности и безопасности в особых группах пациентов с ХСН имеют:

- бисопролол — при наличии сахарного диабета и поражения почек, ХОБЛ;
- карведилол — у пациентов, перенесших ИМ;
- метопролола сукцинат CR/XL — у пациентов с АГ.

Согласно руководству ESC (2016), всем симптомным больным со стабильной ХСН и сниженной ФВ ЛЖ рекомендовано назначение блокаторов β -адренорецепторов дополнительно к иАПФ. Такая рекомендация обусловлена тем, что практически во всех крупных РКИ эффективность и безопасность блокаторов β -адренорецепторов изучали на фоне приема иАПФ. Исключение составляет исследование CIBIS III, в котором показана безопасность инициации лечения больных ХСН бисопрололом (Willenheimer R. et al., 2005). В этом РКИ отмечено, что частота госпитализации в группах больных, терапия которых начата бисопрололом или эналаприлом, статистически не различается, однако смертность в группе пациентов, у которых проводили монотерапию бисопрололом, на 28% ниже, чем в группе больных, получавших монотерапию эналаприлом. Тем не менее это исследование не стало основанием для рекомендации начинать терапию больных ХСН с блокаторов β -адренорецепторов, так как результаты исследования CIBIS III не позволили выделить группы пациентов, лечение которых следует начинать иАПФ или блокатором β -адренорецепторов — выживаемость больных ХСН в специальных группах была одинаковой. Исключение составил только показатель ФВ ЛЖ: при его величине $<28\%$ эффективнее оказалась монотерапия бисопрололом, а при $\geq 28\%$ — монотерапия эналаприлом.

Список использованной литературы

- Марцевич С.Д., Захарова Н.А., Кутищенко Н.П. и др. (2016) Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим исследованиям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. Рац. фармакогер. кардиол., 12: 256–264.
- Перелеч Н.Б., Михайлова И.Е. (2004) Современные бета-адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Сердце, 3: 130–136.
- Сидорова Л.Л. (2007) Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности. Therapia, 6: 49–51.
- Скворцов А.А., Пожарская Н.И. (2011) Роль нейрогуморальных систем в патогенезе ХСН (<http://www.medcentre.com.ua/articles/Rol-neyrohumoralnyh-sistem-v-22080>).
- Шаварова Е.Н., Бабаева Л.А., Падарьян С.С. и др. (2016) Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рац. фармакогер. кардиол., 12: 631–637.
- Australia New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group (1997) Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Lancet, 349(9049): 375–380.
- Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al. (1996) Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation, 94(11): 2807–2816.
- Domingues L.J., Barbaggio M., Jacobs D.M. et al. (1999) Bisoprolol and captopril effects in insulin receptor. Am. J. Hypertens., 10: 1349–1355.
- ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2016) The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 37: 2129–2200.
- Flather M.D., Shibata M.C. (2005) Randomized trials to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admissions in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J., 26: 215–225.
- Lainscak M., Podbregar M., Kovacic D. et al. (2011) Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Respirat. Med., 105: S44–S49.
- Maack C., Tyroller S., Schabel P. et al. (2001) Characterization of beta-1 selectivity, adrenoceptor – Gs-protein interaction and inverse agonist of nebivolol in human myocardium. Br. J. Pharmacol., 132: 1817–1826.
- McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. (1999) Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation, 100(10): 1056–1064.
- Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet, 353(9169): 2001–2007.
- Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. (2002) for the Carvedilol randomized cumulative survival (COPERNICUS) study group. Effect of carvedilol on the morbidity and mortality in patients with severe chronic heart failure: result of the carvedilol randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation, 102: 2194–2199.
- Packer M., Xolucci W.S. (1996) Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRE-CISE trial. Circulation, 94: 2793–2799.
- Packer M., Bristow M.R., Jay N. et al. (1996) The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. N. Engl. J. Med., 334: 1349–1355.
- Pauwels P.J., Gommeren W., van Lommen G. et al. (1989) The receptor binding profile of the new antihypertensive agent nebivolol and its stereoisomers compared with various β -adrenergic blockers. Mol. Pharmacol., 34: 843–851.
- Pauwels P.J., Van Gompel P., Leysen J.E. (1991) Human beta 1- and beta 2-adrenergic receptor binding and mediated accumulation of cAMP in transfected Chinese hamster ovary cells. Profile of nebivolol and known beta-adrenergic blockers. Biochem. Pharmacol., 42(9): 1683–1689.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. J. Heart Fail., 18(8): 891–975.
- Reiter M.J. (2004) Cardiovascular drug class specificity: β -blockers. Progr. in Cardiovasc. Dis., 47(1): 11–33.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (1994) A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. Circulation, 90(4): 1765–1773.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet, 353(9146): 9–13.
- van deVater A., Janssens W., van Neuten J. et al. (1988) Pharmacological and haemodynamic profile of nebivolol, a chemical novel, potent and selective beta1- adrenergic antagonist. J. Cardiovasc. Pharmacol., 11: 553–562.
- Vintila M.M. (2005) Clinical relevance of differences between various beta-blockers. Heart Drug, 5: 11–13.
- Wikstrand J., Wedel H., Castagno D., McMurray J.J.V. (2014) The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. J. Intern. Med., 275: 134–143.
- Willenheimer R., Silke B. (2005) The significance of the CIBIS III study for clinical practice. Br. J. Cardiol., 12: 448–454.
- Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al.; CIBIS III Investigators (2005) Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation, 112(16): 2426–2435.

□

Получено 13.04.2018
UA-NP-CONC-PUB-042018-001

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Как эмбриональные клетки выбирают направление развития?

В ходе новой работы исследовательская группа из Университета Базеля (University of Basel), Швейцария, подробно изучила процесс дифференцировки эмбриональных клеток в кардиомиоциты, нейроны и эритроциты. Ученые описали процесс развития отдельных эмбриональных клеток и определили, что их направление может изменяться во время созревания.

Процесс дифференцировки эмбриональных клеток в специализированные, например нейроны или кардиомиоциты, осуществляется под контролем генетических программ, которые определяют идентификацию клеток, их дальнейшие особенности и функции. Ученые проанализировали процесс созревания более 40 тыс. клеток и разработали новый метод изучения эмбриогенеза. Он позволяет проследить весь процесс дифференцировки отдельных клеток и выделить ключевые моменты самоопределения эмбриональных клеток.

В процессе исследования изолировали 25 типов клеток, которые формируются у эмбрионов рыб Данио в первые 9 ч. Для оценки созревания клеток проанализировали их РНК — копию генетического материала, позволяющую установить, какие гены являются активными и определяют структуру и функцию клеток.

Метод, предложенный в исследовании, является высокопроизводительным одноклеточным РНК-секвенированием и позволяет анализировать все активные гены при развитии клеток. Это позволи-

ло исследователям реконструировать широкоразветвленный процесс развития каждой отдельной клетки, начиная от образования оплодотворенной яйцеклетки. Кроме того, они сопоставили пространственное расположение каждой клетки в период раннего эмбриогенеза.

Авторы отметили, что генетическая программа, которой следует клетка на пути к дифференцировке, не является окончательной. Это означает, что путь развития каждой клетки более гибкий, чем предполагалось ранее. В ходе предыдущих исследований ученые высказывали теории, что клетки движутся по заранее определенному направлению развития и прекращают дифференцировку в строго обозначенный момент. Однако, оценивая полученные результаты, исследователи предположили, что различные стимулы окружающей среды могут влиять на процесс клеточного развития, приводя к изменению.

В ходе следующих работ ученые надеются увеличить количество типов изучаемых клеток и время наблюдения за ними. Основной целью таких исследований будет построение объединенной структуры развития различных клеточных структур. Возможно в будущем удастся полностью описать процесс формирования отдельных органов, например сердца или головного мозга.

Farrell J.A., Wang Y., Riesenfeld S. et al. (2018) Single-cell reconstruction of developmental trajectories during zebrafish embryogenesis. Science, April 26 [Epub. ahead of print].

University of Basel (2018) Who am I? How cells find their identity. ScienceDaily. April 26.

Юлия Котикович