

**ЛАЗАРЕВА
Ирина Валентиновна**

кандидат медицинских наук,
врач-кардиолог высшей
квалификационной категории,
заведующая 2 кардиологическим
отделением Республиканского научно-
практического центра «Кардиология»,
действительный член Европейского
общества кардиологов, председатель
правления Белорусской Лиги
по борьбе с высоким артериальным
давлением, Минск, Беларусь

Симпатический овердрайв у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Преимущества блокады β_1 -адренорецепторов

Резюме

Согласно определению, изложенному в Рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016), хроническая сердечная недостаточность – это не заболевание, а синдром, при котором имеются типичные симптомы и признаки, вызванные нарушениями структуры и/или функций сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и повышению внутрисердечного давления в покое и при нагрузке.

Активация симпатической нервной системы является ранним компенсаторным механизмом, обеспечивающим инотропную поддержку и сохранение сердечного выброса. Однако хроническая симпатическая гиперактивация (симпатический овердрайв) приводит к пагубным последствиям, вызывая дальнейшее ухудшение функции сердца. Во многих исследованиях было показано, что чем выше плазменная концентрация норадреналина и частота сердечных сокращений как маркеров симпатического овердрайва, тем выше уровень смертности больных хронической сердечной недостаточностью.

β_1 -селективные адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности, в частности, бисопролол, обладают доказанной эффективностью и безопасностью при лечении сердечной недостаточности, улучшая ее прогноз. Поэтому в международных клинических рекомендациях они рассматриваются как препараты первой линии в составе стандартной терапии этого синдрома.

Ключевые слова: симпатический овердрайв, хроническая сердечная недостаточность, частота сердечных сокращений, плазменная концентрация норадреналина, β_1 -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности, бисопролол

В современном мире за последние 60–80 лет значительно изменились медико-демографические тенденции и профиль кардиологических больных, что связано с улучшением лечения инфекций и ростом заболеваемости неинфекционной патологией, соответственно, с постарением населения в связи с увеличением средней продолжительности жизни, в частности, в Беларуси – на 10–15 лет [1]. Рост средней продолжительности жизни населения и улучшение результатов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привели к увеличению количества пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В Беларуси за последние 40 лет заболеваемость ССЗ выросла больше, чем в 10 раз, за последние 15 лет – на 57 %, в основном, за счет ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [2]. В структуре смертности в Беларуси заболе-

вания системы кровообращения составляют 55,5 % из них 70 % – хроническая ИБС [1] (по новой классификации, изложенной в Рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology; далее – Рекомендации ESC) «Хронический коронарный синдром» (2019)).

ХСН – это последняя стадия развития сердечно-сосудистого континуума, впервые описанного в 1991 году В. Дзау и Е. Браунвальдом, которые представили ССЗ в виде цепочки сердечно-сосудистых событий [3, 4]. В его основе лежит идея о том, что такие ССЗ, как стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), аритмии, ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), являются стадиями или поздними осложнениями прогрессирующего процесса, ведущего к ХСН и преждевременной смерти. Эту цепь событий запускают такие факторы риска ССЗ как АГ, гиперлипидемия, сахарный диа-

бет (СД), ожирение и курение. Этот процесс начинается в раннем возрасте и продолжается десятилетиями. Поскольку СН является конечной точкой общего пути развития почти всех ССЗ, профилактика СН преимущественно включает в себя профилактику и лечение АГ и модифицируемых факторов риска ИБС [4, 5] (рис. 1).

К факторам риска (сопутствующим заболеваниям) СН относят или этиологические факторы, лежащие в ее основе, или заболевания, которые могут повлиять на прогноз и лечение [6]:

1. **АГ** является наиболее частой и хорошо описанной сопутствующей патологией, значимой для развития как систолической СН, так и СН с сохраненной фракцией выброса.

2. **ИБС** может привести к СН через различные механизмы. Обширный некроз миокарда может привести к нарушению насосной функции. Инфаркт небольших областей может вызвать регионарную сократительную дисфункцию и неблагоприятное ремоделирование с гипертрофией миоцитов, апоптозом и депонированием внеклеточного матрикса.

3. **Атеросклеротические заболевания** в анамнезе (коронарных, церебральных или периферических кровеносных сосудов) увеличивают вероятность развития СН. У таких пациентов следует контролировать сосудистые факторы риска в соответствии с рекомендациями.

4. **Ожирение и инсулинорезистентность** являются важными факторами риска развития СН. Наличие клинических проявлений СД заметно повышает вероятность развития СН у пациентов без структурных заболеваний сердца и отрицательно влияет на исход у пациентов с установленным диагнозом СН.

5. **Метаболический синдром** включает любые 3 из следующих симптомов:

- абдоминальное ожирение;
- гипертриглицеридемия;
- повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП);
- АГ;
- гипергликемия натощак.

Соответствующее лечение АГ, СД и дислипидемии позволяет значительно снизить риск развития СН.

6. **Желудочковые и предсердные аритмии** являются типичными сопутствующими заболеваниями и могут стать причинами развития СН. Высокая частота аритмий при хронической СН обусловлена многими факторами, в том числе ИБС, электрофизиологическими нарушениями, гипертрофией миокарда, активацией ряда ключевых нейрогормональных систем.

7. Другие важные сопутствующие заболевания включают [6]:

- расстройства со стороны дыхательной системы (ХОБЛ, апноэ сна);
- когнитивную дисфункцию;
- депрессию;
- анемию;
- хроническое заболевание почек;
- артрит.

Таким образом, ХСН – это конечный этап сердечно-сосудистого континуума, которого пациент может достигать, проходя через всю цепочку взаимосвязанных событий, или несколько быстрее – «пропуская» некоторые его звенья.

Почему не ведется статистика ХСН? Потому что согласно определению, изложенному в Рекомендациях ESC (2016), **ХСН – это заболевание, а синдром**, при котором имеются типичные симптомы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и признаки, вызванные нарушениями структуры и/или функций сердца (повышенное давление в яремной вене, хрипы в лёгких, периферические отеки), что приводит к уменьшению сердечного выброса и повышению внутрисердечного давления в покое и при нагрузке. В зависимости от сохранности фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) ХСН разделяют на [7]:

- ХСН с низкой ФВ ЛЖ (<40 %);
- ХСН со средней ФВ ЛЖ (40–49 %);
- ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50%).

Доля больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по разным данным, варьирует от 22 % до 73 %.

По данным официальной статистики, распространенность ХСН в развитых странах – 1–2 % взрослого населения. Но важно понимать, что в связи с постарением населения в мире отмечается рост заболеваемости АГ и ИБС (как острой, так и хронической). Поэтому **распространенность ХСН у больных старше 65 лет достигает ≥10 %**, то есть практически каждый 5-й или 6-й

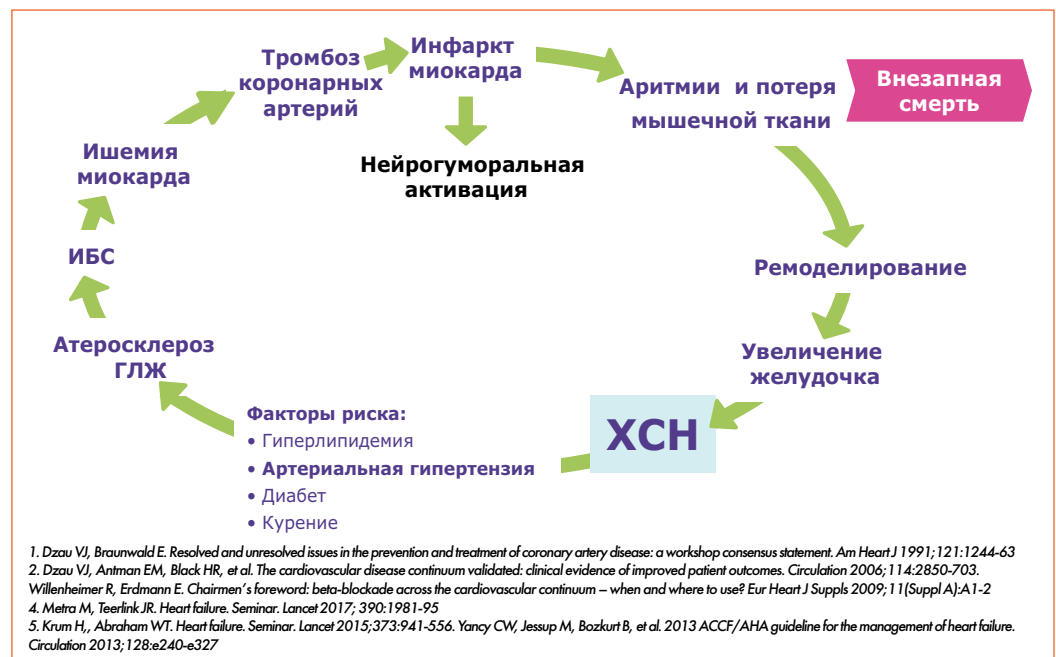


Рис. 1. Модифицируемые факторы риска (сопутствующие заболевания), которые могут предотвратить хроническую сердечную недостаточность или повлиять на ее прогноз

пациент, который впервые обращается за медицинской помощью, будет иметь симптомы нераспознанной ХСН [8].

Медицинская помощь пациентам с ХСН сопряжена с высокими экономическими издержками и составляет около 1–3 % от общих расходов на здравоохранение в Северной Америке, Западной Европе и Латинской Америке. Большая часть этих расходов приходится на повторные госпитализации. Около четверти пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, повторно госпитализируются в течение месяца и до двух третей – в течение года, обычно в связи с декомпенсацией ХСН, и имеют высокий риск неизбежного ухудшения состояния, который также растет с возрастом [9].

Несмотря на современные достижения в лечении ССЗ, показатели выживаемости пациентов, госпитализированных с ХСН, остаются низкими во всем мире. По данным Национального реестра Швеции, показатель 5-летней смертности от ХСН составил 59 %, по сравнению с 58% у пациентов со злокачественными новообразованиями. То есть эффективное лечение ХСН – это достаточно большая проблема в медицине [9].

Патогенез хронической сердечной недостаточности: значение повышения симпатического тонуса [10]

За последние 60–80 лет наши понятия о патогенезе ХСН значительно изменились. Модели, объясняющие патогенез ХСН, эволюционировали по мере расширения знаний относительно патофизиологии в результате клинических исследований:

- Кардиоренальная модель (1940–1960 гг.) рассматривала ХСН главным образом как «отечное расстройство», то есть как проблему избыточной задержки соли и воды, вызванную нарушением почечного кровотока, что повлекло за собой широкое применение диуретиков и сердечных гликозидов для улучшения функции почек.
- Кардициркуляторная или гемодинамическая модель (1970–1980 гг.). Согласно этой модели предполагалось, что ХСН возникает преимущественно в результате нарушения насосной функции сердца, что приводило к снижению сердечного выброса, а также по причине чрезмерной периферической вазоконстрикции. Она обеспечила рациональное обоснование для применения инотропных препаратов и вазодилататоров с целью увеличения сердечного выброса.

Ни одна из двух вышеописанных моделей не объясняла неуклонное прогрессирование заболевания при синдроме СН, а терапевтические стратегии не предотвращали ее прогрессирование и не приводили к увеличению продолжительности жизни пациентов с умеренной и тяжелой ХСН.

Нейрогуморальная модель (с 1990 г. по настоящее время) смогла объяснить прогрессирование ХСН и низкую долгосрочную выживаемость в результате исследования активации нескольких нейрогормональных систем с сердечно-сосудистыми эффектами (симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)), которые оказывают неблагоприятное гемодинамическое и прямое токсическое воздействие на миокард. Эта модель патогенеза ХСН привела к

широкому применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а позже – бета-блокаторов (ББ), оказывающих антагонистическое влияние на эти нейрогормональные системы. Позднее были представлены дополнительные нейрогормональные антагонисты, такие как блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ) и другие.

Таким образом, с 1990-го года и по настоящее время определение понятия и объяснения патогенеза ХСН основывается на активации таких нейрогуморальных систем, как СНС и РААС, которые тесно взаимосвязаны между собой. Они начинают взаимодействовать уже на этапе факторов риска. Снижение сократительной функции ЛЖ может быть обусловлено любой патологией: и коронарной (острой и хронической ИБС), и некоронарной (клапанные пороки, дилатационная кардиомиопатия). Сердечная недостаточность (СН) может рассматриваться как прогрессирующее расстройство, которое начинается после «инициального события», повреждающего сердечную мышцу и приводящего к потере функционирующих кардиомиоцитов.

Это инициальное событие может иметь острое начало, как в случае ИМ, или же развиваться постепенно и исподволь, как в случае повышения гемодинамического давления (АГ) или перегрузки объемом, также оно может быть наследственным, как в случае генетически обусловленных кардиомиопатий. Независимо от характера провоцирующего события, общей чертой каждого из этих инициальных событий является то, что все они определенным образом вызывают снижение насосной функции сердца [11].

Падение сердечного выброса приводит к активации ряда нейрогормональных компенсаторных механизмов, направленных на улучшение механической работы сердца. Так, СНС пытается поддержать сердечный выброс за счет увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышения сократительной способности миокарда и периферической вазоконстрикции (увеличение катехоламинов). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) также приводит к вазоконстрикции (ангиотензин) и увеличению объема крови за счет задержки соли и воды (альдостерон). Чтобы противодействовать чрезмерной активации СНС и РААС, приводящей к чрезмерной вазоконстрикции, концентрация вазопрессина и сосудорасширяющих веществ, включая натрийуретические пептиды, простагландины (PGE₂, PGEI₂) и оксид азота, увеличивается. Также могут возникнуть прогрессирующая сердечная дилатация или изменения структуры сердца (ремоделирование), или оба этих события [11].

В краткосрочной перспективе эти системы способны восстановить работу сердечно-сосудистой системы до нормального гомеостатического уровня, в результате чего симптомы заболевания отсутствуют. Однако со временем устойчивая активация этих систем может привести к вторичному повреждению органов-мишеней, с ухудшением ремоделирования ЛЖ и последующей декомпенсацией сердечной деятельности. В результате ухудшения ремоделирования ЛЖ и декомпенсации сердечной деятельности происходит переход от бессимптомной к манифестной

ХСН. Со временем у пациентов развивается конечная стадия ХСН [11] (рис. 2).

Нейрогормональная активация приводит к повышению венозного тонуса, что необходимо для увеличения сердечного выброса за счет увеличения преднагрузки на сердце (закон Франка-Старлинга). Однако увеличение венозного возврата может привести к нежелательному повышению давления наполнения ЛЖ, тогда как увеличение периферической вазоконстрикции приводит к увеличению постнагрузки. Эти гемодинамические изменения способствуют неблагоприятному ремоделированию ЛЖ, ухудшению работы насосной функции ЛЖ и усилению нейрогормональной активации [12] (рис. 3).

Термин «**ремоделирование ЛЖ**» относится к изменениям массы, объема и формы ЛЖ, а также состава сердечных тканей, которые происходят после повреждения сердца или работы в условиях аномальной гемодинамической нагрузки. Механические нагрузки, вызванные изменениями геометрии ЛЖ, независимо способствуют прогрессированию СН [12].

Устойчивая нейрогормональная активация приводит к ряду клеточных и молекулярных изменений в сердце, которые непосредственно способствуют ремоделированию ЛЖ. Эти изменения включают изменения биологии миоцитов, энергетики и метаболизма, а также прогрессирующую потерю миоцитов через апоптоз, гибель аутофагических клеток и некроз. Кроме того, происходит реорганизация внеклеточного матрикса с растворением организованной структурной коллагеновой ткани, окружающей миоциты, и последующей заменой ее интерстициальным коллагеновым матриксом, который не обеспечивает структурную поддержку миоцитов [12].

Как показали многочисленные исследования, поврежденные кардиомиоциты человека претерпевают ряд важных биологических изменений, которые могут привести к прогрессирующей потере сократительной функции. К этим изменениям относятся гипертрофия миоци-

тов, десенситизация β -адренергических сигнальных путей, снижение экспрессии генов тяжелых цепей α -миозина с соответствующим увеличением экспрессии генов тяжелых цепей β -миозина, изменение электромеханического сопряжения и энергетического обмена, прогрессирующая потеря кардиомиоцитами миофиламентов (миоцитолит) и изменения белков цитоскелета [12] (рис. 3).

При СН **СНС активируется** через барорецепторы низкого и высокого давления, что является **ранним компенсаторным механизмом**, обеспечивающим инотропную поддержку и сохранение сердечного выброса. Однако **хроническая симпатическая гиперактивация (симпатический овердрайв)** приводит к пагуб-



Рис. 2. Роль нейрогормональных и компенсаторных механизмов в патофизиологии хронической сердечной недостаточности¹



Рис. 3. Повышение симпатического тонуса приводит к ремоделированию левого желудочка¹

ным последствием, вызывая дальнейшее ухудшение функции сердца [12] (рис. 4).

Самое раннее увеличение симпатической активности обнаружено в сердце, и это, вероятно, предшествует увеличению симпатической импульсации в скелетной мускулатуре и почках, присутствующей на поздних стадиях ХСН. Устойчивая симпатическая стимуляция активирует РААС и другие нейрогормоны, что приводит к повышению венозного и артериального тонуса (и большей пре- и постнагрузке, соответственно), повышению концентрации норадреналина в плазме, прогрессирующей задержке соли, воды и отеку. Чрезмерная симпатическая активность также связана с апоптозом кардиомиоцитов, гипертрофией и очаговым некрозом миокарда [12].

В долгосрочной перспективе способность миокарда реагировать на хронически высокие концентрации катехоламинов ослабляется понижающей регуляцией β -рецепторов, хотя это может быть связано и с дисфункцией барорецепторов и дальнейшим повышением симпатической активности. Действительно, при ХСН, наряду со снижением парасимпатического тонуса, научно

доказанным является нарушение функции барорецепторов, что приводит к нарушению автономной модуляции синусового узла. Кроме того, при ХСН в обязательном порядке наблюдается **снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР)**, что является результатом преимущественно симпатической модуляции синусового узла и снижения модуляции блуждающего нерва, что может быть **прогностическим маркером у пациентов с ХСН** [13].

Как уже упоминалось, из-за чрезмерной экспрессии биологически активных веществ (БАВ) при длительной нейрогормональной активации, СН прогрессирует, и нейрогормоны оказывают неблагоприятное воздействие на сердце и кровообращение. «Нейрогормоны» – это преимущественно исторический термин, который отражает первоначальные данные о том, что множество веществ синтезируется нейроэндокринной системой, и их влияние на сердце подобно гормонам эндокринной системы. Однако со временем стало ясно, что многие из так называемых классических нейрогормонов, такие как норадреналин и ангиотензин II, также синтезируются непосредственно в миокарде и, таким образом, оказывают аутокринное и паракринное

действие. Кроме того, такие вещества, как ангиотензин II, эндотелин, натрийуретические пептиды и фактор некроза опухоли (ФНО) являются факторами роста пептидов и/или цитокинов, которые синтезируются различными типами клеток в сердце, включая кардиомиоциты, и следовательно, не обязательно имеют нейроэндокринное происхождение. Однако все эти БАВ могут способствовать прогрессированию заболевания, независимо от гемодинамического статуса пациента, путем прямого токсического воздействия на сердце и кровообращение [13].

В нескольких исследованиях было показано, что **чем выше плазменная концентрация норадреналин как маркера симпатического овердрайва, тем выше уровень смертности больных ХСН** [14, 15].

С возрастом пациенты становятся коморбидными, то есть кроме ХСН у них есть сопутствующие заболевания (СД, ожирение), а также такие факторы риска как курение, психоэмоциональный стресс, которые могут способствовать еще большему повышению симпатического тонуса.



Рис. 4. Симпатическая гиперактивация (симпатический овердрайв) при хронической сердечной недостаточности¹

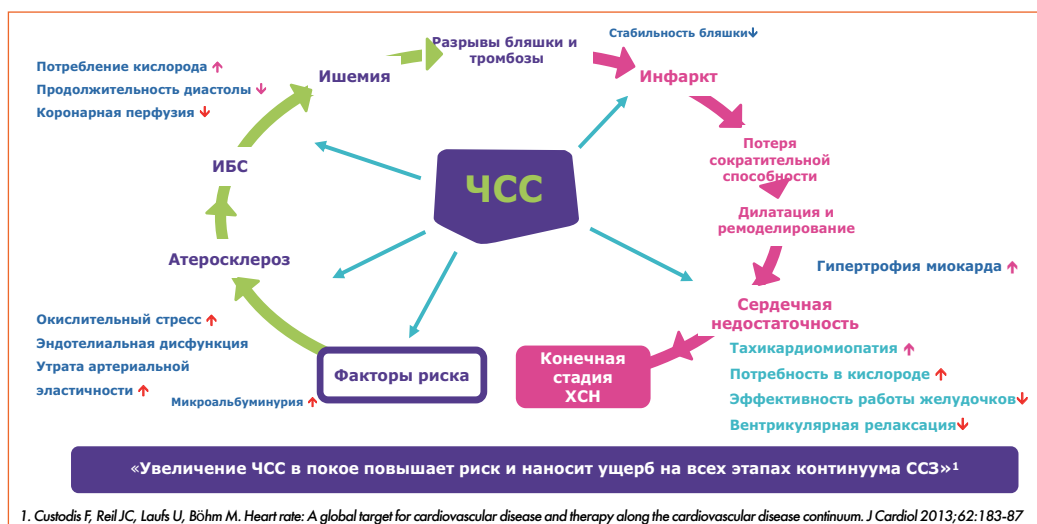


Рис. 5. Влияние частоты сердечных сокращений как маркера риска на патофизиологию сердечно-сосудистого континуума¹

Как показано на рисунке 5, одним из ответов хронической гиперактивации СНС является **увеличение ЧСС в покое**, которая из обычного клинического показателя превратилась в **значимый маркер риска в любой точке сердечно-сосудистого континуума**. Влияние увеличения ЧСС в покое на прогноз подтверждается в общей популяции, у пациентов с АГ, ИБС, СН и существует независимо от возраста, факторов риска или коморбидных состояний. Сердечно-сосудистый континуум включает факторы риска, инициирующие процесс, ведущий к повреждению тканей, и последующую цепь событий, приводящих к конечной стадии ССЗ. ЧСС принципиально влияет на все стадии континуума ССЗ, от сосудистых факторов риска до развития сердечно-сосудистых событий и ХСН, и, следовательно, превращается в значимый маркер риска и цель терапии для предотвращения ССЗ [17].

В **Фремингемском исследовании** смертность от ССЗ неуклонно возрастала вместе с ростом ЧСС в популяции без ССЗ. Влияние ЧСС на смертность не зависело от других факторов сердечно-сосудистого риска, а риск еще больше возрастал при наличии дополнительных факторов, например, АГ. Проспективные исследования в здоровых популяциях показали, что увеличение ЧСС в покое может предрасполагать к развитию нарушений метаболизма глюкозы, ожирения и СД [17].

У пациентов с СН повышенная симпатическая активность связана с положительной хронотропной стимуляцией, приводящей к увеличению ЧСС в покое. ЧСС напрямую влияет на работу миокарда за счет изменения потребления кислорода, уменьшения диастолического наполнения и коронарной перфузии, приводя к ухудшению расслабления и, в конечном итоге, – к проаритмогенным эффектам. Кроме того, высокая ЧСС сама по себе может вызвать СН. Таким образом, **высокая ЧСС в покое ассоциируется**

с высокой смертностью, поэтому является отрицательным прогностическим фактором [17].

Хроническая сердечная недостаточность: терапевтические подходы, в частности, касающиеся симпатической гиперактивации

Согласно **Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической СН (2016)** существует **5 основных принципов терапии ХСН** [8]:

- Устранение симптомов ХСН.
- Замедление прогрессирования ХСН и защита органов-мишеней (сердце, мозг, почки, сосуды).
- Улучшение качества жизни.
- Снижение числа госпитализаций.
- Улучшение прогноза.

Как достичь этих целей? В соответствии с **Рекомендациями ESC (2016) препаратами первой линии** являются нейрогуморальные антагонисты: **бета-адреноблокаторы (ББ) в комбинации с ингибиторами АПФ** или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) – блокаторами РААС (класс и уровень доказательности IA). Если увеличение до максимально переносимых, научно-обоснованных доз вышеупомянутых препаратов не приносит ожидаемого эффекта, комбинацию (ББ + ИАПФ (блокатор РААС)) необходимо дополнить антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМР) (класс и уровень доказательности IA).

Кроме того, в Рекомендациях ESC (2016) отмечено, что существует консенсус в отношении того, что **ингибиторы ИАПФ и ББ комбинаторны**. Что это значит? Это значит, что при совместном примене-

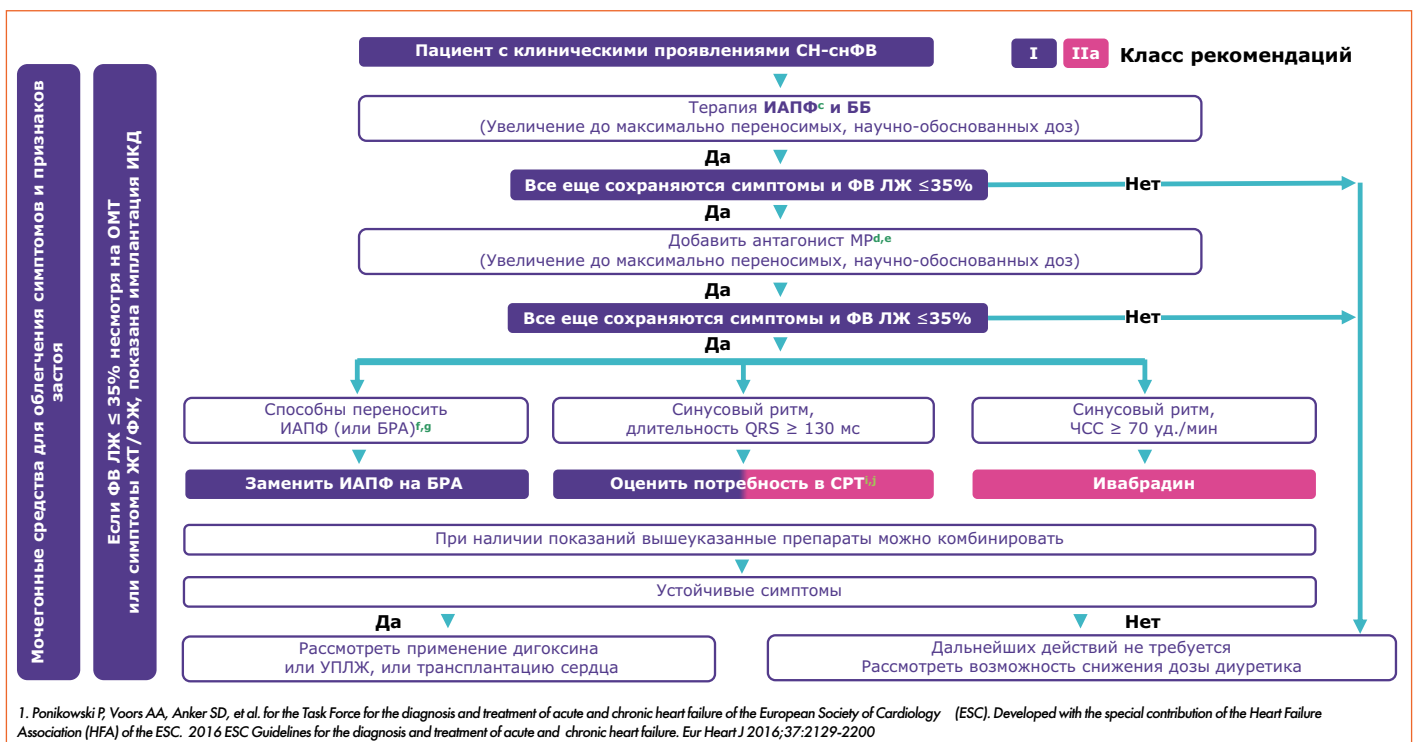


Рис. 6. Терапевтический алгоритм для пациентов с симптомами сердечной недостаточности со сниженной функцией левого желудочка¹

нии этих двух групп препаратов усиливается действие каждого из них, по сравнению с их приемом по отдельности, то есть эффекты их суммируются и еще более усиливаются. Поэтому **комбинированную терапию взаимодополняющими ББ и ИАПФ в максимально переносимых дозах необходимо начинать как можно раньше после диагностики СН со сниженной функцией ЛЖ (СН-снСФ ЛЖ)** (класс и уровень доказательности IA). Отчасти это связано с тем, что ИАПФ оказывают незначительное влияние на ремоделирование ЛЖ, тогда как ББ приводят к урежению ЧСС и снижают потребность миокарда в кислороде. Кроме того, ББ являются антиишемическими препаратами и, вероятно, более эффективны при снижении риска внезапной сердечной смерти и приводят к выраженному и раннему снижению показателей общей смертности.

В лечении СН-снФВ могут и должны применяться диуретики, а также ИКД, CRT-D, CRT-P по показаниям (рис. 6).

Таким образом, **нейрогормональные антагонисты являются основной медикаментозной терапией ХСН** и включают в себя ББ, ИАПФ, БРА, АМР и, исходя из последних данных, – ARNI, которые показали улучшение выживаемости. Назначение ивабрадина для более эффективного снижения ЧСС показано **на фоне терапии максимально переносимыми дозами ББ** пациентам с ФВ $\leq 35\%$, стойкими симптомами, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд./мин. В исследовании SHIFT ивабрадин уменьшал сердечно-сосудистую смертность или госпитализацию по поводу СН (первичная конечная точка), но не оказывал существенного влияния на смерть по причине ССЗ [18].

Все ли ББ одинаково снижают риск сердечно-сосудистой смертности? Это эффект группы препаратов, или это эффект по достижению определенных каких-то точек, отдельно взятых ББ? В клинических исследованиях доказано, что не у всех ББ способность снижать смертность от всех причин у пациентов с СН-снФВ одинакова (рис. 7, 8). **Положительные результаты наблюдались только при применении ББ без внутренней симпатомиметической активности (ВСА): бисопролола, карведилола и метопролола длительного высвобождения**, которые значительно снижали смертность от всех причин примерно на 34–35 % [19, 20, 21] (рис. 7). В трех ключевых исследованиях **CIBIS II, COPERNICUS и MERIT-HF** в группы ББ (бисопролол, карведилол и метопролола суццинат CR/XL соответственно) или плацебо было рандомизировано почти 9000 пациентов с СН, при этом симптомы варьировали от легко выраженных до тяжелых. Более 90 % пациентов получали ИАПФ или БРА. Каждое из этих трех исследований показало, что лечение ББ снизило смертность (снижение относительного риска (COR) ~34 % в каждом исследовании) и частоту госпитализаций по поводу СН (COR 28–36 %) не позднее, чем через ~1 год после начала лечения. Эти преимущества отмечались в дополнение к тем, которые были получены от традиционного лечения, включая ИАПФ. Ретроспективный анализ в подгруппах пациентов с III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association Functional Classification; NYHA) и ФВ $\leq 25\%$ в исследованиях CIBIS II и MERIT-HF показал, что исходные характеристики и результаты были очень похожи на таковые в исследовании COPERNICUS. Это предполагает, что важным **общим свойством всех трех ББ (бисопролола, метопро-**

лола суццината (CR/XL) и карведилола), применявшихся в этих трех исследованиях, является блокада β_1 -адренорецепторов, в то время как блокада β_2 - и α -адренорецепторов, вероятно, не имеет какого-либо дополнительного влияния на показатели смертности и заболеваемости [22]. Кроме того, наблюдалась отчетливая согласованность результатов, независимо от пола, этиологии СН, ЧСС, АД, класса ХСН по классификации NYHA, ФВ и сопутствующих заболеваний, таких как АГ и СД [19–22].

Напротив, 3 ББ с ВСА не имели никаких существенных преимуществ в отношении снижения смерти от всех причин (рис. 8). Ксамотерол с высоким уровнем ВСА, включая действие на β_1 -адренорецепторы, по сравнению с плацебо фактически увеличил смерть от всех причин. Для буциндолола с ВСА, вовлекающей β_{1-2} -адренорецепторы, и небиволола с ВСА, вовлекающей β_3 -адренорецепторы, снижение смерти от всех причин было статистически не значимо и составило 10–12 % [23].

Таким образом, только β_1 -адреноблокаторы без ВСА (бисопролол, метопролола суццинат, карведилол) достоверно снижают общую смертность у пациентов с ХСН. Действие ББ при ХСН в основном связано с блокадой **β_1 -адренорецепторов**, к которым **обладает большей аффинностью**, чем к β_2 - и α_1 -адренорецепторам, **норадреналин (НА) – основная сигнальная молекула сердечной адренергической активности**, мощный медиатор патологической сердечной гипертрофии и повреждения миокарда. Относительная активность связывания НА с β_1 ; β_2 ; α_1 -адренорецепторами составляет 20:1:2. Селективность действия НА в отношении β_1 -адренергических рецепторов определяет тот факт, что подавляющее большинство импульсов передается за счет путей сигнальной трансдукции β_1 -рецепторов, поэтому их блокада нейтрализует действие основной сигнальной молекулы симпатического овердрайва [23].

Согласно **Рекомендациям ESC (2016), в составе стандартной терапии ХСН следует применять 4 ББ: 3 – всем пациентам (бисопролол, карведилол, метопролола суццинат (длительного высвобождения)), и небиволол – пожилым пациентам**. Рекомендации Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology Foundation, ACCF) совместно с Американской ассоциацией сердца (American Heart Association, AHA) (**ACCF/AHA по лече-**

Таблица 1. Влияние бета-блокаторов на снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по результатам клинических исследований)¹

Исследование	Бета-блокатор	Исходная ЧСС	ЧСС после лечения	Разница ЧСС
CIBIS	Бисопролол	83	67	-16
CIBIS II	Бисопролол	80	69	-11
MERIT-HF	Метопролола суццинат	82	68	-14
COMET	Метопролола тартрат	81	69	-12
US Carvedilol	Карведилол	84	71	-13
COPERNICUS	Карведилол	83	70,5	-12,5
SENIORS	Небиволол	79	69	-10
BEST	Буциндолол	82	73	-9

Примечание.¹ – *Cardioprotection: the role of β -blocker therapy / B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2005. – 7. – P. 409–416.*

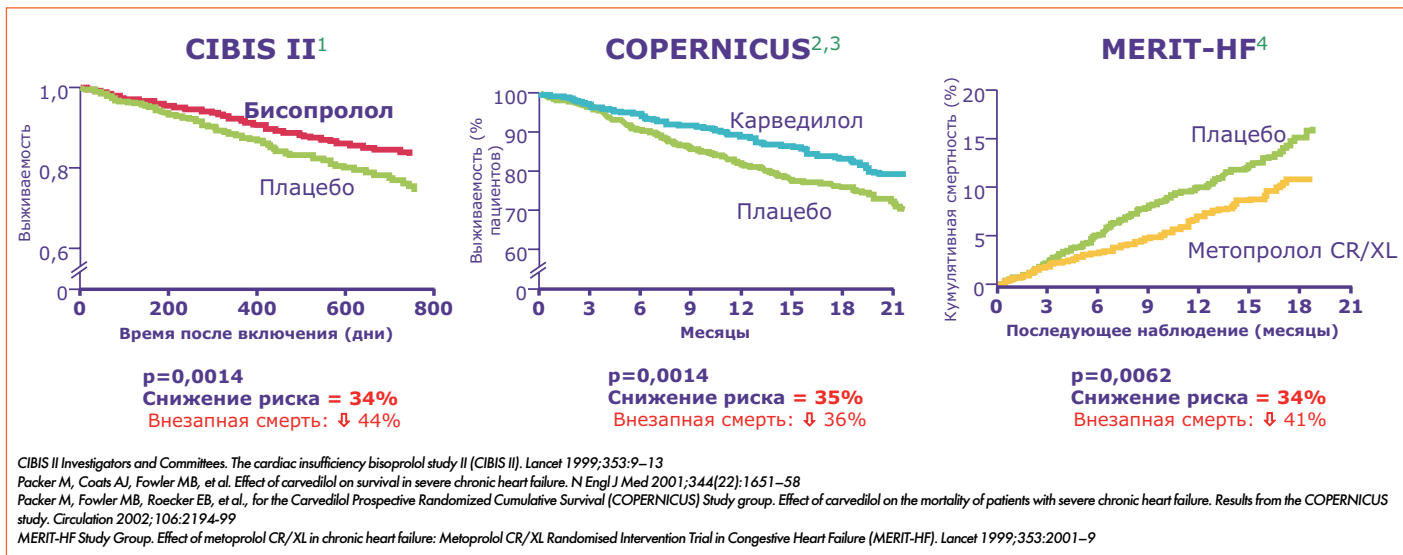


Рис. 7. Влияние бета-адреноблокаторов на смертность от всех причин/выживаемость в ключевых исследованиях хронической сердечной недостаточности

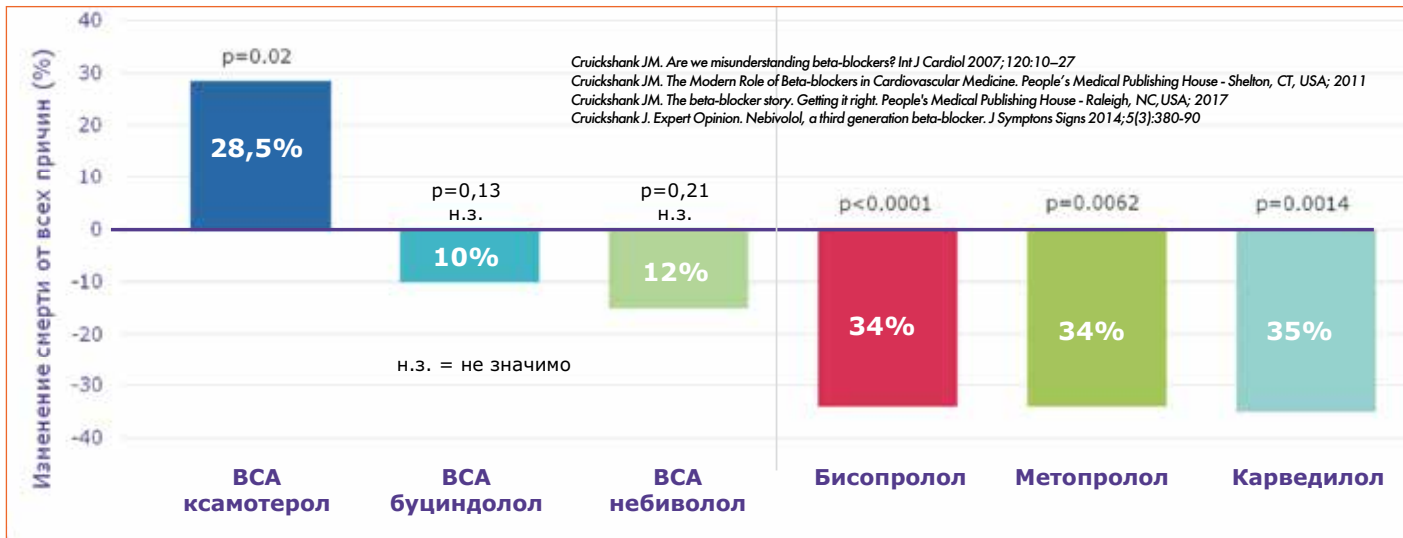


Рис. 8. Влияние различных бета-адреноблокаторов на смертность в крупных плацебо-контролируемых исследованиях хронической сердечной недостаточности

нию ХСН (2013) рассматривают в качестве базовой терапии только 3 ББ: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат (длительного высвобождения). Эти 3 β_1 -адреноблокатора без ВСМА достоверно больше снижают ЧСС у пациентов с ХСН, чем другие ББ [24] (табл. 1).

Эффективность бисопролола при лечении хронической сердечной недостаточности

Бисопролол экстенсивно оценивался в 3 крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях смертности при стабильной ХСН: CIBIS (позже для лучшего разграничения названное CIBIS I), CIBIS II и CIBIS-ELD.

1. CIBIS I. В этом исследовании наблюдался 641 пациент с ХСН III-IV ФК по NYHA в течение 4 лет (03/1989 г. – 02/1993 г.), которым назначался бисопролол в малых и средних дозах (1,25–5 мг) дополнительно к стандартной терапии (диуретик +

ИАПФ). Исследование продемонстрировало хорошую переносимость бисопролола, достоверное снижение смертности на 20 % ($p=0,22$) и госпитализации по поводу ХСН на 32 % ($p<0,01$) [25].

2. CIBIS II (1999) было первым большим рандомизированным двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием, продемонстрировавшим резкое снижение смертности у пациентов с ХСН, получавших ББ (рис. 7, 8). В исследование CIBIS II было включено 2647 пациентов с III-IV ФК и стабильной ХСН с ФВ ЛЖ ≤ 35 %, которые получали диуретики и ИАПФ (при переносимости ИАПФ были разрешены другие вазодилататоры). На основе опыта CIBIS I было начато титрование бисопролола до максимально переносимой дозы. Целевая доза составляла 10 мг/сутки. Исследование было запланировано на 2 года, но прекращено раньше (через 1,3 года (11/1995 г. – 03/1998 г.)), после второго промежуточного анализа, поскольку смерт-

ность от всех причин в группе бисопролола была значительно ниже, чем в группе плацебо (рис. 7). Бисопролол статистически значимо снижал смертность по причине ССЗ (ОР: 0,71 [0,56–0,9]; $p=0,0049$), показатели внезапной смерти (ОР: 0,56 [0,39–0,80]; $p=0,0011$), госпитализации (ОР: 0,80 [0,71–0,91]; $p=0,0006$) и госпитализации по причине прогрессирования СН (ОР: 0,64 [0,53–0,79]; $p<0,0001$), по сравнению с плацебо. Величина пользы была сопоставима между классами по классификации NYHA и не зависела от этиологии СН. Это исследование также продемонстрировало хорошую переносимость бисопролола.

В целом, в исследовании **CIBIS II** у пациентов, получавших бисопролол, было выявлено статистически значимое:

- снижение смертности от всех причин на 34 % (независимо от этиологии) ($p<0,0001$);
- снижение внезапной смерти на 44 % ($p=0,0011$);
- снижение госпитализации по всем причинам на 20 % ($p=0,0006$);
- снижение госпитализации в связи с прогрессированием СН на 36 % ($p<0,0001$) [19].

3. CIBIS-ELD – рандомизированное двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах **сравнения переносимости бисопролола и карведилола у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет)** с ХСН. Исследование проводилось в университетской клинике «Шарите» (Берлин, Германия) с исследовательскими центрами в Германии ($n=21$), Сербии ($n=15$), Черногории ($n=1$) и Словении ($n=4$). На момент включения в исследование подходящие для участия пациенты были в возрасте 65 лет и старше, имели ХСН с клиническими симптомами, ФВ ЛЖ ≤ 45 % и соответствовали \geq I ФК по классификации NYHA. На исходном уровне участники не должны были ранее принимать ББ или принимать ≤ 25 % рекомендованной руководством целевой дозы или эквивалентной дозы. Первичная конечная точка – переносимость, определяемая как достижение и поддержание рекомендуемых целевых доз после 12 недель лечения бисопрололом или карведилолом. В целом, 31 % пациентов достигли полной дозы, а 55 % переносили не менее половины целевой дозы. Исследователи пришли к выводам, что

Таблица 2. Сексуальная дисфункция при применении бета-блокаторов по сравнению с плацебо^{1,2}

Бета-блокаторы	Сексуальная дисфункция, % увеличения по сравнению с плацебо	Исследования
Карведилол	13,5	Fogari R. et al. 2001
Пропранолол	5,0	MRC-Mild Hypertension 1981 (1985)
Атенолол	3,0	Silvestri A. et al. 2003
Бисопролол и Небиволол	0,0	Broekmann C. P. et al. 1992 Nurmamedova G. S. et al. 2007, 2012

¹Cruickshank JM. *The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine*. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA; 2011

²Cruickshank JM. *Sympathetic overdrive in hypertension and the role of beta-blockers. Lecture during the satellite symposium 'The role of sympathetic overdrive in hypertension' of Merck KGaA (Germany) on 18 June 2017, during the congress of the European Society of Hypertension (ESH) in Milan*

общая переносимость целевых доз была сопоставима. В группе карведилола чаще возникали нежелательные явления со стороны легких (снижался объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁)) и анемия, которые могут снижать приверженность пациентов к его приему [26].

Клинические исследования влияния различных **ББ на сексуальную дисфункцию**, по сравнению с плацебо, показали, что при **применении бисопролола и небиволола** частота ее возникновения была **сопоставима с плацебо** (табл. 2).

В заключение хотелось бы акцентировать внимание **на целевых дозах ББ при лечении ХСН** (табл. 3). Для получения должного терапевтического эффекта ББ необходимо как можно лучше титровать до достижения максимально переносимых доз. Целевая доза для бисопролола – 10 мг (1 раз / сут.), для карведилола – 25 мг (2 раза / сут.); для очень редко применяемых при ХСН: метопролола сукцината – 200 мг (1 раз / сут.) и небиволола – 10 мг (1 раз / сут.).

Таблица 3. Доказанные дозы бета-блокаторов в ключевых рандомизированных клинических исследованиях при лечении хронической сердечной недостаточности (Рекомендации ESC, 2016)

Препарат	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг
Бисопролол	1,25 (1 р./сут.)	10 (1 р./сут.)
Карведилол	3,125 (2 р./сут.)	25 (2 р./сут.)
Метопролола сукцинат (CR/XL)	12,5/25 (1 р./сут.)	200 (1 р./сут.)
Небиволол*	1,25 (1 р./сут.)	10 (1 р./сут.)

Примечание. * – не вызывает снижения сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с ХСН.

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

1. Демографический ежегодник Республики Беларусь / под ред. И. В. Медведевой. – Минск, 2019. – 429 с.
2. Собственные данные РНПЦ «Кардиология».
3. Dzau V. J. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. J. Dzau, E Braunwald // Am. Heart. J. – 1991. – No. 121. – P. 1244–1263.
4. Willenheimer R. Chairmen's foreword: beta-blockade across the cardiovascular continuum – when and where to use? / R. Willenheimer, E. Erdmann // Eur. Heart. J. Suppl. – 2009. – No. 11 (Suppl A). – P. A1–A2.
5. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // Circulation. – 2006. – No. 114. – P. 2850–2870.
6. Krum H. Heart failure. Seminar / H. Krum, W. T. Abraham // Lancet. – 2015. – No. 373. – P. 941–955.
7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. – 2016. – No. 37. – P. 2129–2200.
8. For 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 (HFA) of the ESC. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // Eur. Heart. J. – 2016. – No. 37. – P. 2129–2200.
9. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer. A study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004) / S. Stewart, I. Ekman, T. Ekman [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2010. – No. 3. – P. 573–580.
10. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease / M. Packer // Am J Cardiol. – 1993. – No. 71. – P. 3C–11C.

11. Hartupee J. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction / J. Hartupee, D. L. Mann // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2016.
12. ABC of heart failure. Pathophysiology / G. Jackson, C. R. Gibbs, M. K. Davies, G. Y. H. Lip // *BMJ.* – 2000. – No. 320. – P. 167–170.
13. Mann D. L. Mechanisms and models in heart failure. The biochemical model and beyond / D. L. Mann, M. R. Bristow // *Circulation.* – 2005. – No. 111. – P. 2837–2849.
14. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without heart failure / K. Swedberg, C. Viquerat, J. L. Rouleau [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – No. 54. – P. 783–786.
15. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / J. N. Cohn, T. B. Levine, M. T. Olivari [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – No. 311. – P. 819–823.
16. Heart rate: A global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum / F. Custodier, J.C. Reil, U. Laufs, M. Bhm // *J. Cardiol.* – 2013. – No. 62. – P. 183–187.
17. Metra M. Heart failure. Seminar / M. Metra // *Lancet.* – 2017. – No. 390. – P. 1981–1995.
18. CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II) / M. Metra, J. R. Teerlink // *Lancet.* – 1999. – No. 353. – P. 9–13.
19. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study group. Effect of carvedilol on the mortality of patients with severe chronic heart failure. Results from the COPERNICUS study / M. Packer, M. B. Fowler, E. B. Roecker [et al.] // *Circulation.* – 2002. – No. 106. – P. 2194–2199.
20. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) / MERIT-HF Study Group // *Lancet.* – 1999. – No. 353. – P. 2001–2009.
21. Waagstein F. Beta-blockers in congestive heart failure: the evolution of a new treatment concept – mechanisms of action and clinical implications / F. Waagstein // *J. Clin. Basic. Cardiol.* – 2002. – No. 5. – P. 215–223.
22. Cruickshank J. M. Are we misunderstanding beta-blockers? / J. M. Cruickshank // *Int J Cardiol.* – 2007. – No. 120. – P. 10–27.
23. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* – 2013. – No. 128. – P. e240–e327.
24. A randomised trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) / CIBIS Investigators and Committees // *Circulation.* – 1994. – No. 90. – P. 1765–1773.
25. On behalf of the CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial / H-D. Düngen, S. Apostolovic, S. Inkrot [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2011. – No. 13. – P. 670–680.

Резюме

Симпатичний овердрайв у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Переваги блокади β_1 -адренорецепторів

I. В. Лазарева

Республіканський науково-практичний центр «Кардіологія», Мінськ, Білорусь

Згідно з визначенням, викладеним в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2016), хронічна серцева недостатність – це не захворювання, а синдром, при якому є типові симптоми і ознаки, викликані порушеннями структури і / або функцій серця, що призводить до зменшення серцевого викиду і підвищення внутрішньосерцевого тиску в спокої та при навантаженні.

Активізація симпатичної нервової системи є раннім компенсаторним механізмом, що забезпечує іотропну підтримку і збереження серцевого викиду. Однак хронічна симпатична гіперактивація (симпатичний овердрайв) призводить до згубних наслідків, викликаючи подальше погіршення функції серця. У багатьох дослідженнях було показано, що чим вищі плазмова концентрація норадреналіну і частота серцевих скорочень як маркерів симпатичного овердрайву, тим вищий рівень смертності хворих на хронічну серцеву недостатність.

β_1 -селективні адреноблокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності, зокрема, бісопролол, мають доведену ефективність і безпеку при лікуванні серцевої недостатності, покращуючи її прогноз. Тому в міжнародних клінічних рекомендаціях вони розглядаються як препарати першої лінії в складі стандартної терапії цього синдрому.

Ключові слова: симпатичний овердрайв, хронічна серцева недостатність, частота серцевих скорочень, плазмова концентрація норадреналіну, β_1 -адреноблокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності, бісопролол

Summary

Sympathetic overdrive in patients with chronic heart failure. Benefits of β_1 -adrenergic blockade

I. V. Lazareva

Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Belarus

According to the definition set out in the Recommendations of the European Society of Cardiology (2016), chronic heart failure is not a disease, but a syndrome in which there are typical symptoms and signs caused by violations of the structure and / or function of the heart, which leads to a decrease in cardiac output and an increase in intracardiac pressure at rest and under load.

Activation of the sympathetic nervous system is an early compensatory mechanism providing inotropic support and preservation of cardiac output. However, chronic sympathetic hyperactivation (sympathetic overdrive) leads to disastrous consequences, causing further deterioration in heart function. Many studies have shown that the higher the plasma concentration of norepinephrine and the heart rate as markers of sympathetic overdrive, the higher the mortality rate of patients with chronic heart failure.

β_1 -selective adrenergic blockers without internal sympathomimetic activity, in particular, bisoprolol, have proven effectiveness and safety in the treatment of heart failure, improving its prognosis. Therefore, in international clinical guidelines they are considered as first-line drugs as part of standard therapy for this syndrome.

Key words: sympathetic overdrive, chronic heart failure, heart rate, plasma concentration of norepinephrine, β_1 -blockers without internal sympathomimetic activity, bisoprolol

UA-NP-CONC-PUB-022020-006