

УДК 616.127-005

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Призначення бета-блокаторів пацієнтам після гострого інфаркту міокарда

Резюме

При лікуванні пацієнтів із гострим коронарним синдромом у дореперфузійну еру одними з препаратів першої лінії були бета-блокатори. Зараз суттєво змінилася стратегія ведення таких пацієнтів. Результати наведених досліджень підтверджують важливу роль бета-блокаторів у терапії пацієнтів, що перенесли ГКС, в еру реперфузійної терапії. Терапія бета-блокаторами може бути корисною через потенційне зниження ризику смерті з усіх причин. Вибір вазодилатаційних препаратів може давати переваги та додатково запобігати виникненню ускладнень.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, бета-блокатори, терапія

Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень, проведених у дореперфузійну еру, бета-блокатори є одними з препаратів першої лінії при лікуванні пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) [1, 2]. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу кардіологів / Американської кардіологічної асоціації 2013 року щодо лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), пероральний прийом бета-блокаторів рекомендується під час і після госпіталізації для всіх пацієнтів зі STEMI та без протипоказань до їх використання (клас I, рівень B) [3]. Однак, порівняно з клінічною практикою в дореперфузійну еру, стратегія лікування пацієнтів з ГКС сьогодні різко змінилася, включаючи короткий час від початку захворювання до проведення реперфузійної процедури, широке використання первинних черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) і застосування у більшості пацієнтів статинів та нових антитромбоцитарних засобів. Тому екстраполювати висновки, зроблені раніше, на сучасну епоху ЧКВ недоречно. Як відомо, бета-блокатори мають високий рівень рекомендацій у пацієнтів з ГКС, ускладненим серцевою недостатністю або систолічною дисфункцією лівого шлуночка (клас I, рівень A) [4]. Це положення стосується і пацієнтів з ГКС без підйому ST. В останніх Європейських рекомендаціях щодо ведення таких пацієнтів зазначено: «У пацієнтів із нещодавнім ІМ та пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (особливо у тих, хто має синусовий ритм), бета-блокатори асоціюються зі значним зниженням смертності та/або серцево-судинних подій» [5]. При цьому захисна користь бета-блокаторів у пацієнтів з ІХС без попереднього ІМ або серцевої недостатності не так добре досліджена та не має плацебо-контрольованих досліджень. Чи покращує терапія бета-блокаторами після виписування прогноз за відсутності серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів, що перенесли ГКС, і сьогодні залишається відкритим питанням. У систематичному огляді та мета-аналізі 2022 року автори оцінили зв'язок терапії бета-

блокаторами після виписування з клінічними наслідками у пацієнтів без серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка після ГКС у сучасну епоху ЧКВ [6].

Було проаналізовано дані 15 досліджень (n=205 672), включаючи 1 рандомізоване дослідження. Порівняно з відсутністю бета-блокаторів, терапія цими препаратами при виписуванні може знизити ризик смерті з усіх причин (співвідношення ризиків [BP] 0,66, 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 0,50–0,86). У результаті аналізу встановлено, що застосування бета-блокаторів привело до зниження абсолютного ризику летальних випадків на 34 %. Аналіз підгруп згідно з одно- чи багатоцентровими дослідженнями показав подібні результати. Проспективні дослідження довели, що смертність від усіх причин рідше траплялась у групі, в якій застосовували бета-блокатори. Абсолютний ризик смерті від усіх причин становив 4,72 % (7648/162012) у групах бета-блокаторів і 8,67 % (1140/13148) при їх відсутності. Після багатофакторного коригування нижчий ризик смерті від усіх причин залишався значущим при застосуванні бета-блокаторів (BP – 0,74, 95 % ДІ: 0,59–0,94). При цьому не вдалося встановити відмінності щодо ризику виникнення основних несприятливих серцево-судинних подій (MACE). Отже, результати цього мета-аналізу сформульовано наступним чином: «У пацієнтів без серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка після ГКС у сучасну еру ЧКВ терапія бета-блокаторами може бути корисною через потенційне зниження ризику смерті з усіх причин» [6]. Цей мета-аналіз підтверджує доцільність призначення бета-блокаторів при виписуванні пацієнтам без серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка після ГКС.

Цікавими з практичного погляду є також результати загальнонаціонального когортного дослідження пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу першого гострого інфаркту міокарда. Дослідження було проведено в Данії в період з 1 липня 2004 року по 31 грудня 2014 року і включало всіх пацієнтів (будь яка фракція викиду), які залишилися живими через 15 днів після госпіталізації

[7]. Спостереження тривало до смерті, еміграції або 31 грудня 2014 року та базувалося на даних національного реєстру пацієнтів. Пацієнти були поділені на групи відповідно до щоденного призначення бета-блокаторів у різних дозах (0 %, >0–12,5 %, >12,5–25 %, >25–50 %, >50–100 % або >100 % від рекомендованої цільової дози) відповідно до датської національної бази даних компенсованих рецептів. У 65 125 пацієнтів, які увійшли до аналізу, будь-яка доза бета-блокатора була пов'язана зі значним зниженням смертності, порівняно з відсутністю лікування (скоригований коефіцієнт смертності $MRR \leq 0,92$ [95 % ДІ: 0,86–0,98]). Найбільше зниження смертності спостерігали протягом першого року для доз бета-блокаторів >25–50 % (скоригований $MRR = 0,55$ [95 % ДІ: 0,50–0,60]). Через 1 рік дози >50–100 % були пов'язані з найбільшим зниженням смертності (скоригований $MRR = 0,58$ [95 % ДІ: 0,50–0,67]), але воно істотно не відрізнялося від показників при дозах >25–50 % (скоригований $MRR = 0,68$ [95 % ДІ: 0,61–0,77]). Дослідниками було зроблено висновок, що будь-яка доза бета-блокатора пов'язана зі значним зниженням смертності після гострого інфаркту міокарда, порівняно з відсутністю лікування. Дози >25–50 % від поточної рекомендованої цільової дози асоціювалися з максимальним зниженням смертності протягом першого року після гострого інфаркту міокарда, що свідчить про те, що вищі дози часто і не потрібні. У цьому дослідженні представлений один із наймасштабніших аналізів застосування бета-адреноблокаторів після ГКС, який показує тривалу дозозалежну користь бета-блокаторів протягом щонайменше 5 років після гострого інфаркту міокарда, без надмірної користі при застосуванні доз, що перевищують >25–50 % цільових рекомендованих.

Роль окремих представників класу бета-блокаторів, зокрема, переваги вазодилатаційних β -блокаторів перед звичайними кардіоселективними препаратами, в сучасну епоху реперфузії також можна вважати недостатньо вивченою. Використовуючи дані загальнонаціонального багаточентрового Корейського реєстру гострих інфарктів міокарда, було проаналізовано клінічні результати терапії 7127 пацієнтів із гострим ІМ, які перенесли успішно черезшкірне коронарне втручання (стентування) та приймали бета-блокатори: судинорозширювальні ($n=3482$), і звичайні бета-блокатори ($n=3645$) [8]. У загальній популяції частота серцевої смерті через 1 рік була значно нижчою в групі судинорозширювальних бета-блокаторів (вазодилатаційні порівняно зі звичайними – 1,0 % проти 1,9 %; $P=0,003$). У 2882 парах з цієї популяції частота серцевої смерті була значно нижчою в групі судинорозширювальних β -блокаторів (1,1 % проти 1,8 %; $P=0,028$). Хоча частота ІМ (1,1 % проти 1,5 %; $P=0,277$), будь-якої реваскуляризації (2,8 % проти 3,0 %; $P=0,791$) та госпіталізації з приводу серцевої недостатності (1,4 % проти 1,9 %; $P=0,210$) не відрізнялися між 2 групами, випадки серцевої смерті або ІМ (2,0 % проти 3,1 %; $P=0,010$), серцевої смерті, ІМ або будь-якої реваскуляризації (3,9 % проти 5,3 %; $P=0,026$), серцевої смерті, ІМ, будь-якої реваскуляризації або госпіталізації з приводу серцевої недостатності (4,8 % проти 6,5 %; $P=0,011$) були значно нижчими в групі судинорозширювальних бета-блокаторів. Ці дані обґрунтовують можливість того, що призначення судинорозширювальних бета-блокаторів приводить до кращих

клінічних наслідків, ніж терапія звичайними бета-блокаторами, у пацієнтів з гострим ІМ у сучасну епоху реперфузії. Таким чином, пацієнтам із гострим ІМ можна рекомендувати вазодилатаційні бета-блокатори на перевагу перед звичайними.

Щодо питання вибору конкретного бета-блокатора цікавими є результати дослідження 117 пацієнтів, в якому оцінювали ефективність впливу небівололу, карведилолу або метопрололу суццинату на результати лікування пацієнтів з гострим ІМ, ускладненим дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 45 %) [9]. Пацієнти ($n=172$, віком 28–87 років) були рандомізовані в групи небівололу ($n=55$), карведилолу ($n=60$) та метопрололу суццинату ($n=57$). Головною комбінованою кінцевою точкою дослідження були сумарна частота нефатального ІМ, серцево-судинної смерті, госпіталізації через нестабільну стенокардію або серцеву недостатність, інсульт або реваскуляризацію протягом 12 місяців спостереження. Комбінована кінцева точка протягом спостереження була нижчою у пацієнтів, які отримували небівололу, порівняно з тими, хто отримував метопролол (14,5 проти 31,5 %; $p=0,03$). При цьому частота подій достовірно не відрізнялась між пацієнтами, які отримували карведилол, і тими, хто отримував метопролол (20,3 проти 31,5 %, $p>0,05$), а також між пацієнтами, які отримували небіволол і карведилол (14,5 проти 20,3 %, $p>0,05$), найімовірніше через недостатню кількість спостережень.

Цікавими для практичних лікарів можуть стати результати ще одного відносно невеликого дослідження (107 пацієнтів з гострим ІМ, супутнім цукровим діабетом 2-го типу та реваскуляризацією протягом перших 12 годин), в якому продемонстровано зменшення частоти феномену відсутності відновлення коронарного кровотоку (no-reflow) у пацієнтів, які до виникнення ГКС постійно отримували бета-блокатор (12 % проти 28 %; $P=0,04$) [10]. Тобто, попередня терапія бета-блокатором була незалежним захисним фактором, що більш ніж удвічі знижував ризик відсутності відновлення коронарного кровотоку ($P=0,045$).

Результати наведених досліджень підтверджують важливу роль бета-блокаторів у терапії пацієнтів, що перенесли ГКС, в еру реперфузійної терапії. При цьому вибір вазодилатаційних препаратів може мати конкретні переваги та додатково запобігати виникненню ускладнень.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality, results // JAMA. – 1982. – No. 247. – P. 1707–1714.
2. Norwegian Multicenter Study G. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1981. – No. 304. – P. 801–807.
3. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. T. O'Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim [et al.] // Circulation. – 2013. – No. 127. – P. e362–425.
4. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – No. 39. – P. 119–5.
5. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation /

- J. P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – No. 42 (14). – P. 1289–1367.
6. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients without heart failure or left ventricular systolic dysfunction after acute coronary syndrome: An updated systematic review and meta-analysis / M. J. Hu, X. N. Wang, J. S. Tan, Y. J. Yang // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2022. – No. 115 (12). – P. 637–646.
 7. Pedersen S. B. Long-Term Follow-Up After Acute Myocardial Infarction According to Beta-Blocker Dose / S. B. Pedersen, J. C. Nielsen // *Am J. Med.* – 2023. – No. 136(5). – P. 458-465.e3.
 8. Investigators for Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR). Benefit of Vasodilating β -Blockers in Patients With Acute Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention: Nationwide Multicenter Cohort Study / J. Chung, J. K. Han [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – No. 24. – No. 6 (10). – P. e007063.
 9. Nebivolol versus Carvedilol or Metoprolol in Patients Presenting with Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Dysfunction / M. Ozaydin, H. Yucel [et al.] // *Med Princ Pract.* – 2016. – No. 25 (4). – P. 316–322.
 10. Al-Jabari A. M. K. Effect of chronic pretreatment with beta-blockers on no-reflow phenomenon in diabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / A. M. K. Al-Jabari, A. S. Elserafy, H. Z. A. Abuemara // *Egypt Heart J.* – 2017. – No. 69 (3). – P. 171–175.

Summary

Prescribing beta-blockers to patients after acute myocardial infarction

P. O. Lazarev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In the treatment of patients with acute coronary syndrome in the pre-reperfusion era, one of the first-line drugs was beta-blockers. Now the management strategy of such patients has changed significantly. The results of these studies confirm the important role of beta-blockers in the therapy of patients who have undergone ACS in the era of reperfusion therapy. Beta-blocker therapy may be beneficial because of a potential reduction in the risk of all-cause death. The choice of vasodilatory drugs can provide benefits and additionally prevent the occurrence of complications.

Key words: acute coronary syndrome, beta blockers, therapy