

**ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ФОРМ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ****И.Д. Астраханцева¹, И.А. Урванцева¹, К.Ю. Николаев²**¹*БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
628403, г. Сургут, просп. Ленина, 69/1*²*ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Бета-блокаторы активно используются в лечении пациентов с хронической и острой ишемической болезнью. На протяжении всего периода изучения эффектов бета-блокаторов при остром инфаркте миокарда (ОИМ) клинические исследования проводились в условиях фармакологической реперфузии коронарных артерий; при этом данные о клинической эффективности бета-блокаторов у пациентов при инвазивной стратегии лечения ОИМ в международной литературе ограничены. Целью настоящего обзора является анализ данных мировой литературы по применению инъекционных форм бета-адреноблокаторов при остром коронарном синдроме. На основании данных анализа сделан вывод, что внутривенное введение метопролола в острый период инфаркта миокарда отчетливо приводит к ограничению зоны некроза, снижает риск повторного инфаркта миокарда и уменьшает частоту развития фибрилляции желудочков.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, внутривенная форма бета-блокаторов, метопролол.

бета-Адреноблокаторы вошли в клиническую практику в 60-х годах прошлого столетия и нашли широкое применение в лечении целого ряда кардиологических заболеваний, в том числе острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС). Внедрение класса бета-блокаторов – один из пяти самых больших прорывов в фармакотерапии за время ее существования [1].

бета-Рецепторы располагаются в клеточных мембранах и считаются частью аденилатцикловой системы. В организме бета-рецепторы подразделяются на следующие группы:

– бета1-рецепторы, представленные главным образом в сердце, кишечнике, ренин-секретирующей ткани почек, в участках глаза, отвечающих за продукцию водянистой влаги, в жировой ткани и, в ограниченном количестве, в бронхиальной ткани.

– бета2-рецепторы, преобладающие в гладкой мускулатуре сосудов и бронхов, желудоч-

но-кишечном тракте, матке, инсулинсекретирующей ткани поджелудочной железы и, в ограниченном количестве, в сердце и крупных коронарных артериях [2–3].

В сердце бета1-адренорецепторы располагаются на саркомерме кардиомиоцитов. В активированном состоянии аденилатциклаза превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Циклический АМФ является посредником внутриклеточной передачи сигнала стимуляции бета1-адренорецептора, результатом которой является «открытие» кальциевых каналов (это вызывает увеличение скорости и силы сокращения миокарда) и увеличение обратного захвата кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум (что обеспечивает расслабление миокарда) [4].

Препараты группы бета-блокаторов, связываясь с бета1-адренорецепторами сердца, препятствуют действию на них норадреналина, адреналина, снижают активность аденилатци-

Астраханцева Ирина Дмитриевна – врач-кардиолог, e-mail: astrakirina@yandex.ru

Урванцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, главный врач

Николаев Константин Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии

клазы. Снижение активности фермента приводит к уменьшению синтеза цАМФ и угнетению поступления ионов кальция в кардиомиоциты. Таким образом, реализуются основные эффекты бета-адреноблокаторов:

- отрицательный инотропный эффект (уменьшается сила сердечных сокращений);
- отрицательный хронотропный эффект (уменьшается частота сердечных сокращений);
- отрицательный дромотропный эффект (подавляется проводимость);
- отрицательный батмотропный эффект (уменьшается автоматизм).

Антиангинальный эффект препаратов проявляется уменьшением силы и частоты сердечных сокращений, что снижает потребность миокарда в кислороде. Вследствие угнетения проводимости и автоматизма бета-блокаторы обладают антиаритмическим действием [5].

При остром коронарном синдроме (ОКС) блокада бета1-адренорецепторов оказывает ряд благоприятных патофизиологических эффектов, таких как замедление частоты сердечных сокращений, увеличение фазы диастолы, в которую осуществляется перфузия миокарда по коронарным артериям, и снижению потребности миокарда в кислороде. Это в свою очередь приводит к перераспределению кровотока в сторону нестабильных субэндокардиальных зон миокарда и сохранению целостности клеточных митохондрий. Таким образом, замедляется распространение некроза в пограничной переинфарктной зоне миокарда. Уменьшение миокардиального стресса и сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов в зоне ишемии снижают риск разрыва миокарда. Кроме того, бета-адреноблокаторы уменьшают длительность 4-й фазы деполяризации потенциала действия, тем самым подавляя сердечные аритмии ишемического генеза, особенно обусловленные гиперкатехоламинемией [6, 7].

На основании анализа доступной нам литературы эффективность пероральных форм бета-адреноблокаторов в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда не вызывает сомнений [8–10]. Применение внутривенных форм бета-адреноблокаторов резко ограничено из-за большого количества противопоказаний к их использованию. Основные исследования, демонстрирующие снижение сердечно-сосудистой смертности при раннем использовании бета-адреноблокаторов, были выполнены в «дореперфузионную» эру и не могут иметь отношение к текущей реальной практике [11–13]. Продолжаются споры и об относительных преимуществах и рисках раннего внутривенного введения бета-

адреноблокаторов пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [14].

На сегодняшний день согласно европейским рекомендациям в острый период инфаркта миокарда пероральные бета-блокаторы при отсутствии противопоказаний должны быть назначены всем больным. Внутривенное введение бета-адреноблокаторов рекомендовано пациентам с признаками рецидивирующей ишемии миокарда, наличием синусовой тахикардии, нарушением ритма сердца, ангинозными болями, резистентными к наркотическим анальгетикам, артериальной гипертензией [15].

Анализ данных крупного многоцентрового китайского исследования COMMIT/CCS-2 свидетельствует о неоднозначной эффективности и безопасности рутинного внутривенного введения бета-блокатора метопролола у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В обсуждаемое исследование были включены 45 852 пациента, разделенные на группы: одни получали метопролол (15 мг внутривенно трижды, затем 200 мг/день внутрь), другие – плацебо. Пациенты, подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), из исследования исключались. Первичными конечными точками были летальные исходы, повторные инфаркты, остановка сердца или фибрилляция желудочков в течение четырех недель с момента выписки из стационара. В группе пациентов, получавших метопролол, значительно реже наблюдались рецидивы инфаркта миокарда (ИМ) (на 18 %; 2,0 % против 2,5 %; $p = 0,001$) и фибрилляции желудочков (на 17 %, 2,5 % против 3,0 %; $p = 0,001$). Однако раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов увеличивало относительный риск летального исхода от кардиогенного шока (на 29 %). Важно отметить, что метопролол вводился внутривенно в том числе и гемодинамически нестабильным пациентам. Таким образом, раннее использование бета-адреноблокаторов может быть эффективным у гемодинамически стабильных больных ОИМ (класс острой сердечной недостаточности I–II по Killip) с низким риском сердечно-сосудистых осложнений. [14]. Этот важный вывод изменил клиническую практику применения бета-адреноблокаторов у пациентов с ОКС, добавив противопоказания к использованию данной группы и подчеркивая потенциальный вред у пациентов с высоким риском [16].

В плацебо-контролируемом исследовании MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) с участием 5778 пациентов внутривенное введение метопролола в течение 24 часов от начала заболевания с последующим пе-

пероральным приемом в дозе 200 мг/сут в течение двух недель снижало смертность на 13 % по сравнению с группой плацебо. Последующий детальный анализ в подгруппах показал, что метопролол не оказывает влияние на выживаемость у пациентов с низким риском летального исхода, однако значительно (на 29 %) снижает летальность больных с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [17]. В более крупном исследовании ISIS-1, которое включало 16 105 человек, в группе, получающей внутривенно атенолол с последующим переходом на пероральный прием, отмечалось снижение госпитальной летальности на 15 % [18].

Обсуждая существенную доказательную базу внутривенного назначения бета-адреноблокаторов в эпоху тромболитической терапии, нужно отметить, что выполнено всего лишь два рандомизированных исследования, охватывающих данные группы пациентов.

Эффективность раннего и отсроченного применения метопролола у 1434 больных с ОКС на фоне тромболитической терапии альтеплазой была оценена в исследовании TIMI II (Thrombolysis In Myocardial Ischemia Trial). Метопролол либо плацебо вводили внутривенно в первые часы заболевания, в последующем переходя на пероральный прием препарата ($n = 720$), либо препарат назначали перорально начиная с шестых суток инфаркта миокарда ($n = 714$). Хотя ближайшая и отдаленная летальность пациентов в этих группах достоверно не различалась, раннее назначение метопролола сопровождалось значимым снижением частоты возникновения рецидивов инфаркта миокарда (2,7 % против 5,1 %; $p = 0,02$) и ранней постинфарктной стенокардии (18,8 % против 24,1 %; $p = 0,02$). Кроме того, при раннем назначении метопролола была отмечена тенденция к снижению частоты геморрагических инсультов после применения тромболитика альтеплазы [19].

Вместе с тем анализ исследования GUSTO I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) не показывает четких позитивных эффектов при раннем назначении бета-блокаторов пациентам, которым выполнялся тромболитический. М. Pfisterer с соавт. ретроспективно проанализировали воздействие ранней терапии атенололом на выживаемость больных инфарктом миокарда, включенных в многоцентровое клиническое испытание GUSTO I и подвергнутых тромболитической терапии стрептокиназой или алтеплазой. В рамках этого исследования пациентам без противопоказаний (артериальная гипотония, брадикардия или признаки сердечной недостаточности) в максимально ранние сроки атенолол вводился

внутривенно в дозе 5 мг с повторным внутривенным введением спустя 10 мин и последующим назначением его внутрь в дозе 50–100 мг в сутки. Авторами была сопоставлена 30-дневная летальность у больных с инфарктом миокарда, которым атенолол не назначался ($n = 10073$), был назначен в любой форме ($n = 30771$), назначался внутривенно с последующим пероральным приемом или без него ($n = 18200$), был назначен только внутрь ($n = 12545$) и назначался как внутривенно, так и перорально ($n = 16406$). Показано, что исходный риск у пациентов, получавших терапию атенололом, был ниже, чем у тех, кто не принимал этот препарат. 30-дневная летальность среди принимавших атенолол была достоверно ниже, чем в группе сравнения. В то же время риск смерти у больных, получавших атенолол внутривенно и перорально, был значительно выше (соотношение рисков 1,3; 95 % доверительный интервал 1,0–1,5; $p = 0,02$), чем среди принимавших атенолол только внутрь. Кроме того, внутривенное введение атенолола ассоциировалось с более выраженной сердечной недостаточностью, а также чаще сопровождалось кардиогенным шоком, рецидивирующей ишемией миокарда и необходимостью в электрокардиостимуляции по сравнению с приемом этого препарата внутрь. Авторы заключают, что при инфаркте миокарда наиболее эффективным и безопасным является назначение атенолола внутрь сразу же после того, как будет стабилизировано состояние больного [20].

Научных данных о раннем использовании бета-адреноблокаторов при реперфузионной терапии в доступной литературе в настоящее время недостаточно. Анализ небольших клинических исследований, посвященных влиянию бета-блокаторов на прогноз у больных с острым коронарным синдромом после ЧКВ, свидетельствует о положительном действии данной группы препаратов. Бесспорная эффективность внутривенного введения бета-блокаторов перед ЧКВ была продемонстрирована в ретроспективном анализе исследования CADILLAC ($n = 2082$): в группе, получавшей бета-блокаторы, смертность составила 1,5 %, а в группе без терапии бета-блокаторами – 2,8 % [21]. Ретроспективный анализ результатов исследований PAMI-2, PAMInoSOS, StentPAMI и AirPAMI, в которые были включены 2442 пациента с инфарктом миокарда, продемонстрировал, что бета-блокаторы, назначенные после ЧКВ, достоверно снижали 6-месячную смертность на 67 %, причем этот эффект более ярко проявлялся у больных со сниженной фракцией выброса и многососудистым поражением коронарного русла. Следует отметить, что критерием исключения из этих исследова-

ний были кардиогенный шок и высокий риск кровотечений. В ретроспективном анализе пяти рандомизированных исследований: EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE и RAPPORT, у 2894 пациентов, которым было выполнено ЧКВ по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, терапия бета-блокаторами снижала 30-дневную смертность на 75 %, а 6-месячную смертность – на 47 % [22–26].

В одном из последних исследований METOCARD-CNIC (effect of METOp^{ro}lol in CARDio^{pro}teCtioN during an acute myocardial InfarCtioN) изучалось влияние раннего внутривенного введения метопролола до начала выполнения чрескожного коронарного вмешательства на зону некроза миокарда. В исследовании принимало участие 270 пациентов с острым передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Установлено, что внутривенное введение метопрололатартрата приводит к увеличению фракции выброса левого желудочка и уменьшению размера зоны инфаркта примерно на 20 % в отсутствие отрицательного влияния на частоту развития побочных эффектов в течение первых 24 ч после развития ОИМ. Таким образом, данные, полученные в ходе исследования METOCARD-CNIC, восполнили, по крайней мере отчасти, существовавший недостаток доказательной информации об эффективности внутривенного введения бета-блокатора до выполнения первичного чрескожного вмешательства у больных с ОИМ. Тем не менее следует отметить ряд недостатков исследования, это, прежде всего, отсутствие применения плацебо в группе контроля. По мнению G. Ndrepera и A. Kastrati [27], исключение из исследования больных с III и IV функциональным классом по классификации Killip не позволяло оценить эффективность применения бета-блокатора у больных с большим размером инфаркта, при котором возможна максимальная потребность в защите миокарда в момент выполнения реперфузии. Точно также исключение из исследования больных с ОИМ нижней локализации означает, что истинное влияние применения бета-адреноблокатора на риск развития брадиаритмий осталось недостаточно изученным [28].

ВЫВОДЫ

1. Внутривенное введение бета-адреноблокаторов в остром периоде инфаркта миокарда (в течение первых 12–24 часов) ассоциируется с ограничением зоны некроза, снижением риска повторного инфаркта миокарда и уменьшением частоты развития фибрилляции желудочков.

2. В связи с увеличением развития кардиогенного шока у пациентов с ОИМ внутривенные формы бета-адреноблокаторов должны быть назначены только при стабильной гемодинамике.

3. Недостаточно изученной остается эффективность применения внутривенных бета-адреноблокаторов до выполнения первичного чрескожного вмешательства у больных ОИМ с подъемом сегмента ST.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frishman W.H. Beta-adrenergic blocking drugs // Am. Coll. Cardiol. Curr. J. Rev. 1997. Vol. 23.
2. Kaumann A.J. Some aspects of heart beta-adrenoceptor function // Cardiovasc. Drugs. Ther. 1991. Vol. 5. P. 549
3. Motomura S., Zerkowski H.R., Daul A. et al. On the physiologic role of beta-2 adrenoceptors in the human heart: *in vitro* and *in vivo* studies // Am. Heart J. 1990. Vol. 119. P. 608.
4. Gong H. et al. Specific beta2 AR blocker ICI 118,551 actively decreases contraction through a G(i)-coupled form of the beta 2 AR in myocytes from failing human heart // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 2497–2503.
5. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-adrenoceptors // Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone, 1996. P. 9–86.
6. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta Blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25. P. 1341–1362.
7. Ярохно Н.Н., Бондарева З.Г., Николаев К.Ю. Острый инфаркт миокарда: новые возможности ранней диагностики, лечения и прогноза. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2011. 200 с.
8. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1981. Vol. 304. P. 801–807.
9. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results // JAMA. 1982. Vol. 247. P. 1707–1714.
10. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 489–497.
11. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1 // Lancet. 1986. Vol. 2. P. 57–66.
12. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial // Lancet. 1981. Vol. 2. P. 823–827.
13. Norris R.M., Barnaby P.F., Brown M.A. et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous pro-pranolol // Lancet. 1984. Vol. 2. P. 883–886.
14. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous than oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 1622–1632.

15. **Vande Werf F., Bax J., Betriu A. et al.** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 2909–2945.
16. **Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al.** 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. P. 210–247.
17. **The MIAMI Trial Research Group:** Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial // *Eur. Heart J.* 1985. Vol. 6. P. 199–226.
18. **Randomised** trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet.* 1986. Vol. 2. P. 57–66.
19. **Roberts R., Rogers W.J., Mueller H.S. et al.** Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study // *Circulation.* 1991. Vol. 83. P. 422–437.
20. **Pfisterer M., Cox J.L., Granger C.B., et al.** Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA Alteplase for Occluded Coronary Arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988. Vol. 32. P. 634–640.
21. **Prasad A., Stone G.W., Aymong E. et al.** Impact of ST-segment resolution after primary angioplasty on outcomes after myocardial infarction in elderly patients: an analysis from the CADILLAC trial // *Am. Heart J.* 2004. Vol. 147. P. 669–675.
22. **Halkin A., Grines C.L., Cox D.A. et al.** Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. 1780–1787.
23. **Valle J.A., Zhang M., Dixon S. et al.** Impact of pre-procedural beta-blockade on inpatient mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 111. P. 1714–1720.
24. **Sharma S.K., Kini A., Marmur J.D., Fuster V.** Cardioprotective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: benefit is extended to improvement in intermediate-term survival // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 166–172.
25. **Ellis S.G., Brener S.J., Lincoff A.M. et al.** Beta-blockers before percutaneous coronary intervention do not attenuate postprocedural creatine kinase isoenzyme rise // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 2685–2688.
26. **Ibanez B., Cimmino G., Prat-González S. et al.** The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion // *Int. J. Cardiol.* 2011. Vol. 147. P. 428–432.
27. **Ndrepepa G., Kastrati A.** Intravenous B-Blockers in Primary Percutaneous Coronary Intervention: New Hope for an Old Therapy // *Circulation.* 2013. Vol. 128. P. 1487–1489.
28. **Ibanez B., Macaya C., Sánchez-Brunete V. et al.** Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial // *Circulation.* 2013. Vol. 128. P. 1495–1503.

THE USE OF INTRAVENOUS FORMS OF BETA-BLOCKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

I.D. Astrakhantseva¹, I.A. Urvantseva¹, K.Yu. Nikolaev²

¹*State-Financed Organization Khanty-Mansi Autonomous Region – Ugra District Cardiodispensary
«Centre of Diagnosis and Cardiovascular Surgery»
628403, Surgut, Lenin av., 69/1*

²*Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Beta-blockers are actively used in the treatment of patients with chronic and acute ischemic heart disease. Throughout the study period of effects of beta-blockers to limit myocardial necrosis at acute myocardial infarction (AMI) clinical researches were performed under pharmacological reperfusion of the coronary arteries; herewith the data about the clinical efficacy of beta-blockers of the patients with invasive strategy treatment of AMI are limited in international literature. The purpose of this review is to analyze the world literature on the use of injection forms of beta-blockers in acute coronary syndrome. Based on the analysis, it was concluded that the intravenous administration of metoprolol in the acute period of myocardial infarction clearly leads to the restriction of the necrosis zone, reduces the risk of repeated myocardial infarction and reduces the incidence of ventricular fibrillation.

Key words: acute myocardial infarction, intravenous beta-blockers, metoprolol.

*Статья поступила 27 марта 2017 г.,
принята в печать 11 мая 2017 г.*