

НАЦИОНАЛЬНОЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

**ВНУТРИВЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

Методические рекомендации

Москва 2008

Учреждения-разработчики:

кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» и Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи (ННПОСМП).

Составители:

профессор А.Л. Вёрткин

доцент А.В. Тополянский

к.м.н. Е.В. Адонина

М.К. Харина

Рецензент:

Академик РАМН, профессор А.И.Мартынов

Предназначение:

для кардиологов и терапевтов

Данный документ не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения Департамента здравоохранения Правительства Москвы

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Поскольку в первые часы (а иногда и сутки) от начала ишемической болезни сердца (ИБС) бывает сложно дифференцировать острый инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, для обозначения этого периода предложено использовать термин «острый коронарный синдром», под которым понимают любую группу клинических признаков, позволяющих заподозрить инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Острый коронарный синдром (ОКС) – термин, правомочный при первом контакте врача и пациента, он диагностируется на основании болевого синдрома (затяжной ангинозный приступ, впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия) и изменений ЭКГ.

Различают ОКС с подъемом сегмента ST или остро возникшей полной блокадой левой ножки пучка Гиса (показание к проведению тромболитической терапии, а при наличии технических возможностей – ангиопластики) и без подъема сегмента ST – с его депрессией, изменениями зубца T или вообще без изменений на ЭКГ (тромболитическая терапия не показана). Диагноз уточняют после определения уровня маркеров некроза миокарда в крови и на основании динамики ЭКГ. В большинстве случаев ОКС с подъемом сегмента ST формируется крупноочаговый инфаркт миокарда с зубцом Q, реже выявляют стенокардию Принцметала или инфаркт миокарда без зубца Q, хроническую аневризму левого желудочка, острый перикардит. При ОКС без подъема сегмента ST при повышении уровня маркеров некроза диагностируют инфаркт миокарда без зубца Q, а при нормальном их уровне – нестабильную стенокардию либо некоронарогенное поражение миокарда.

Таким образом, термин ОКС позволяет оценить объем необходимой неотложной помощи и выбрать адекватную тактику ведения пациентов.

МЕСТО β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОКС

Согласно рекомендациям европейских экспертов, в остром периоде инфаркта миокарда пероральный прием β -адреноблокаторов показан всем больным при отсутствии противопоказаний; целесообразность внутривенного их введения (табл. 1) следует рассмотреть при сохранении боли в грудной клетке после введения наркотических анальгетиков, повышенном АД, тахикардии и тахиаритмии (Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology, 2004).

Таблица 1. Показания к применению β -адреноблокаторов (Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology, 2004).

Показание	Класс	Степень доказанности
Острый инфаркт миокарда, внутривенное введение		
Уменьшение ишемической боли	I	B
Контроль уровня АД, синусовой тахикардии	I	B
Первичная профилактика внезапной сердечной смерти	I	B
Устойчивая желудочковая тахикардия	I	C
Суправентрикулярные тахиаритмии	I	C
Ограничение размеров некроза	IIa	A
Всем больным без противопоказаний	IIb	A
Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ		
Для уменьшения ишемии миокарда	I	B
Для предупреждения инфаркта миокарда	I	B
Для длительной вторичной профилактики	I	B

Примечания: классы I – факты и/или общее соглашение свидетельствуют, что β -адреноблокаторы полезны и эффективны; II – существуют противоречивые доказательства и/или различные мнения о пользе/эффективности β -адреноблокаторов; IIa – больше данных или мнений в пользу β -адреноблокаторов; IIb – польза/эффективность β -адреноблокаторов менее очевидна.

Степень доказанности выдвигаемых положений характеризуется тремя градациями: уровень A (наивысший) – данные получены во многих рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах; уровень B (промежуточный) – данные получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или в нерандомизированных исследованиях; уровень C (низкий) – рекомендация основана на соглашении экспертов и/или результатах небольших исследований.

Согласно рекомендациям американских экспертов, при ОКС с подъемом сегмента ST (Focused Update of the ACC/AHA Guidelines for Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, 2007), внутривенное введение β -адреноблокаторов показано при наличии артериальной гипертензии и отсутствии противопоказаний к их применению.

Противопоказания к внутривенному введению β -адреноблокаторов при ОКС с подъемом сегмента ST (Focused Update of the ACC/AHA Guidelines for Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, 2007):

- признаки сердечной недостаточности;
- симптомы, свидетельствующие о низком сердечном выбросе;
- повышенный риск кардиогенного шока;
- другие противопоказания к применению β -адреноблокаторов (удлинение интервала PQ более 0,24 секунды, АВ-блокада II-III степени, симптомы бронхиальной астмы, бронхоспазма).

Согласно Российским рекомендациям по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (2006), β -адреноблокаторы рекомендуется применять у всех больных при отсутствии противопоказаний; причем у больных с сохраняющимися приступами стенокардии покоя и/или ЭКГ признаками ишемии миокарда у больных сначала предпочтителен внутривенный путь введения.

Факторы, увеличивающие риск смерти и возникновения инфаркта миокарда при ОКС:

- пожилой возраст;
- мужской пол;
- тяжелая и длительно существующая стенокардия или ранее перенесенный инфаркт миокарда;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет ;
- нарушение функции ЛЖ, застойная СН.

Противопоказания к применению β -адреноблокаторов при ОКС без подъема сегмента ST (Российские рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, 2006):

- выраженные нарушения предсердно-желудочковой проводимости (атриовентрикулярная блокада I степени с $PQ > 0,24$ сек, II или III степени) без работающего искусственного водителя ритма;
- бронхиальная астма в анамнезе;
- тяжелая острая дисфункция левого желудочка с признаками сердечной недостаточности.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Эффекты стимуляции β_1 -адренорецепторов заключаются в учащении синусового ритма, улучшении внутрисердечной проводимости, повышении возбудимости миокарда, усилении сокращений сердечной мышцы (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты); стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов (табл. 2). Способность блокировать влияние медиаторов на β -адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ определяет фармакодинамику β -адреноблокаторов.

Таблица 2. Основные эффекты, связанные со стимуляцией β -адренорецепторов.

β_1 -адренорецепторы	β_2 -адренорецепторы
Положительное хроно-, ино-, батмо-, дромотропное действие	Расширение сосудов скелетных мышц, печени
Снижение моторики и тонуса желудочно-кишечного тракта	Снижение тонуса мышц бронхов
Снижение тонуса миометрия	Повышение выброса ренина в почках
Повышение выброса инсулина в островковом аппарате поджелудочной железы	Увеличение липолиза
	Увеличение гликогенолиза в мышцах и печени

Антиишемическое действие этой группы препаратов обусловлено прежде всего снижением потребности миокарда в кислороде за счет влияния на β_1 -адренорецепторы и уменьшения:

1) частоты сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие),

2) силы сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие).

Кроме того, возможными механизмами действия β -адреноблокаторов при ишемии миокарда является улучшение перфузии миокарда за счет:

1) уменьшения диастолического давления в левом желудочке и, соответственно, увеличения градиента давления, обуславливающего коронарную перфузию во время диастолы;

2) удлинения диастолы (отрицательное хронотропное действие).

Антиаритмическое действие бета-адреноблокаторов повышает порог возникновения фибрилляции желудочков и позволяет в определенной степени предотвращать фатальные аритмии в острой стадии инфаркта миокарда; при развитии острой ишемии миокарда на фоне артериальной гипертензии значение приобретают их гипотензивные свойства.

β -адреноблокаторы выделены в отдельный – II – класс антиаритмических средств, антиаритмическая активность которых основана на их способности устранять адренергические влияния на сердце, при этом:

1) снижается автоматизм синусового узла, уменьшается частота сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие);

2) снижается автоматизм предсердий и желудочков, AV-узла и системы Гиса-Пуркинье (отрицательное батмотропное действие);

3) сокращается продолжительность потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса-Пуркинье (укорачивается интервал QT);

4) ухудшается проводимость AV-узла и увеличивается продолжительность эффективного рефрактерного периода AV-узла; удлиняется интервал PQ (отрицательное дромотропное действие).

Кроме того, в антиаритмическом эффекте β -адреноблокаторов могут играть роль их угнетающее влияние на ЦНС (уменьшение симпатической импульсации, идущей к сердцу), антиишемическое действие, улучшение метаболизма миокарда и мембраностабилизирующие свойства (проявляются

при использовании очень больших - выше терапевтических - доз β -адреноблокаторов).

Гипотензивное действие β -адреноблокаторов обусловлено, главным образом:

1) уменьшением частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие) и снижение сердечного выброса;

2) снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме;

3) перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса;

4) угнетающим влиянием на ЦНС и влиянием на сосудодвигательные центры (выражено у липофильных β -адреноблокаторов).

При сердечной недостаточности β -адреноблокаторы позволяют нивелировать отрицательное воздействие гиперактивации симпатoadrenalовой системы, ведущее к дисфункции и гибели кардиомиоцитов, хронической тахикардии и ухудшению гемодинамики, снижению плотности и аффинности бета-адренорецепторов, гипертрофии миокарда, провоцирующей ишемию миокарда и нарушения сердечного ритма.

Влияние на β_2 -адренорецепторы определяет значительную часть побочных эффектов и противопоказаний к применению β -адреноблокаторов (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов). Особенностью кардиоселективных β -адреноблокаторов (в частности, бисопролола, атенолола, метопролола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является большее сродство к β_1 -адренорецепторам сердца чем к β_2 -адренорецепторам, поэтому при использовании небольших и средних доз эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий; меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов. Индекс $c_{i/ \beta 1}$ к $c_{i/ \beta 2}$, характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 для атенолола и

бетаксалолола, 1:20 для метопролола, 1:75 для бисопролола (рис. 1). Таким образом, метопролол, по сравнению с пропранололом, в меньшей степени стимулирует β_2 -адренорецепторы, что несколько уменьшает вероятность развития связанных с этим нежелательных явлений.



Рисунок 1. Селективность некоторых β -адреноблокаторов (Cleophas T.J., 1998).

На сегодняшний день нет доказательств того, что при ОКС какой-то конкретный β -адреноблокатор более эффективен. В то же время, исходя из соображений безопасности, у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких рекомендуют начинать лечение с относительно коротко действующего кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола в уменьшенных дозах.

МЕТОДИКА

ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Дозы β -адреноблокаторов, рекомендуемые при ОКС для внутривенного введения и перорального приема, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы β -адреноблокаторов при остром коронарном синдроме (Российские рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, 2006).

Препарат	Внутривенное введение (начальная доза)	Пероральный прием (поддерживающая доза)
Метопролол	5 мг трижды с интервалом	Начинают через 15 мин после в/в введения

	в 2 минуты	в дозе 50 мг каждые 6 часов в течение 48 часов, в дальнейшем возможен переход на 100 мг 2-3 раза в сутки
Пропранолол	5-10 мг (начальная доза 1 мг, через 2 минуты вводят ту же дозу повторно, при отсутствии эффекта возможны повторные введения)	Начинают через час после в/в введения в дозе 40-80 мг каждые 4 часа, при необходимости доза м.б увеличена до 360-400 мг/сут

Парентеральное введение β -адреноблокаторов требует контроля за ЧСС и артериальным давлением, желательны и непрерывное мониторирование ЭКГ.

<p>Критерии прекращения в/в введения β-адреноблокаторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - снижение ЧСС до 50 ударов в 1 минуту и менее; - систолическая артериальная гипотензия ниже 100 мм рт.ст.; - удлинение интервала PQ более 0,22 секунды или развитие АВ-блокады II-III степени.

Целью последующего приема перорального приема β -адреноблокаторов внутрь должно быть достижение ЧСС 50-60 ударов в 1 минуту (Российские рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, 2006).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ β –АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ОКС

Блокада β_1 -адренорецепторов приводит к урежению сердечного ритма, уменьшению сократимости миокарда, снижению системного артериального давления, что приводит к уменьшению работы сердца, снижению потребности миокарда в кислороде и обуславливает терапевтическую эффективность этих лекарственных средств в условиях острой ишемии миокарда. Доказана способность этих лекарственных ограничивать зону некроза миокарда, уменьшать частоту жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, облегчать боль и снижать летальность больных ОКС.

Следует, отметить, что большая часть клинических исследований, посвященных оценке эффективности внутривенного применения β -адреноблокаторов при остром коронарном синдроме были проведены до широкого распространения тромболитика. Так, по данным S. Yusuf с соавт.,

проанализировавших результаты 28 клинических исследований (около 27500 пациентов), внутривенное введение β -адреноблокаторов в острейшей стадии инфаркта миокарда снижает смертность в раннем постинфарктном периоде на 13% ($P<0,02$), число рецидивов инфаркта миокарда на 20% ($P<0,05$) и частоту возникновения фибрилляции желудочков на 15% ($P<0,02$).

Одним из наиболее изученных препаратов для внутривенного введения является метопролол. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Goteborg Metoprolol Trial, включавшем 1395 пациентов в возрасте 47–75 лет метопролол вводили внутривенно в первые часы после появления симптомов острого инфаркта миокарда; в последующем больные принимали препарат внутрь в дозе 200 мг в сутки (Herlitz J. et al., 1997, Hjalmarson A. et al., 1981). Результаты исследования представлены на рис. 2; в среднем летальность в контрольной группе составила 8,9%, в группе метопролола – 5,7% ($P<0,03$), в различных возрастных группах использование метопролола позволило снизить летальность на 21–45%. Особенно эффективным метопролол оказался у пациентов с сердечной недостаточностью.

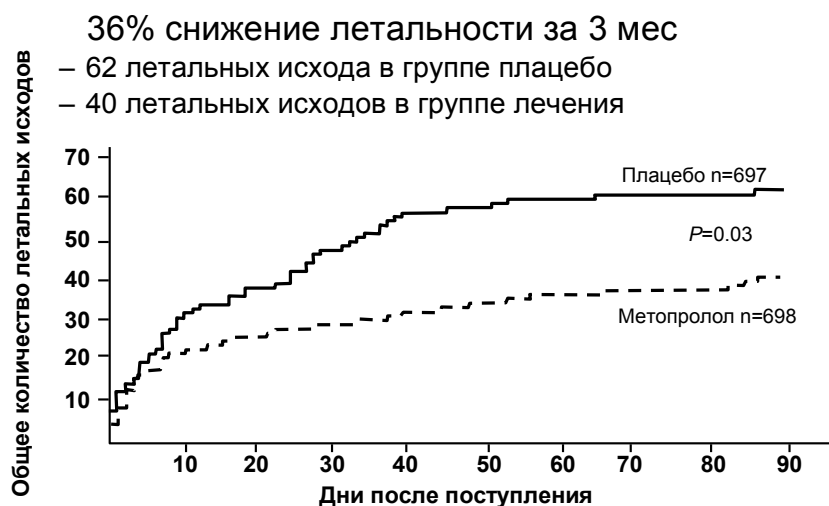


Рисунок 2. Результаты исследования Goteborg Metoprolol Trial.

В плацебо-контролируемом исследовании MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction), включавшем 5778 пациентов, оценивалась эффективность терапии метопрололом (три внутривенные инфузии 5 мг препарата с интервалом в 2 минуты и последующее назначение метопролола в

дозе 200 мг в сутки) в первые 7 часов от начала заболевания; дизайн исследования представлен в табл. 4. Спустя 15 дней лечения общая летальность среди больных, принимавших метопролол, составила 4,3%, а в группе плацебо – 4,9%; снижение летальности на 13% оказалось недостоверным ($P=0,29$). Эффективность метопролола оказалась неодинаковой в различных подгруппах пациентов (табл. 5); последующий анализ в подгруппах показал, что метопролол не оказывает влияние на выживаемость больных с низким риском летального исхода, однако значительно (на 29%) снижает летальность пациентов с высоким риском смерти (рис. 3).

Таблица 4. MIAMI: дизайн исследования

Тип исследования	Рандомизированное, двойное-слепое, плацебоконтролируемое
Лечение	Метопролол 15 мг внутривенно в течение 15 минут, затем перорально в дозе 100 мг в сутки в сравнении с плацебо
Критерии включения	Подозрение на острый инфаркт миокарда
Критерии исключения	Левожелудочковая недостаточность, ЧСС ≤ 65 ударов в 1 минуту, САД ≤ 105 мм рт.ст., проводимая терапия бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция
Первичные конечные точки	Летальность
Продолжительность лечения	15 дней

Таблица 5. Влияние метопролола на течение и исходы острого инфаркта миокарда (исследование MIAMI, 1985)

Подгруппы больных	% летальных исходов		Разница в летальности, %
	Плацебо	Метопролол	
В целом	4,9	4,3	- 13
Мужчины	4,5	4,2	- 6
Женщины	6,2	4,4	- 29
До 60 лет	1,8	1,9	+ 3
Старше 60 лет	8,2	6,8	- 18
ИМ в анамнезе	7,7	4,6	- 41
Стенокардия в анамнезе	6,0	4,5	-24
ЗСН в анамнезе	9,5	6,3	-34
АГ в анамнезе	7,6	4,9	-36
Сахарный диабет	11,3	5,7	-49
ЧСС >80 ударов в минуту	4,3	3,4	-20
ЧСС <80 ударов в 1 минуту	5,6	5,3	-5
Время введения метопролола <6,7 ч	4,9	4,8	- 1
Время введения метопролола >6,7 ч	4,9	3,8	- 24

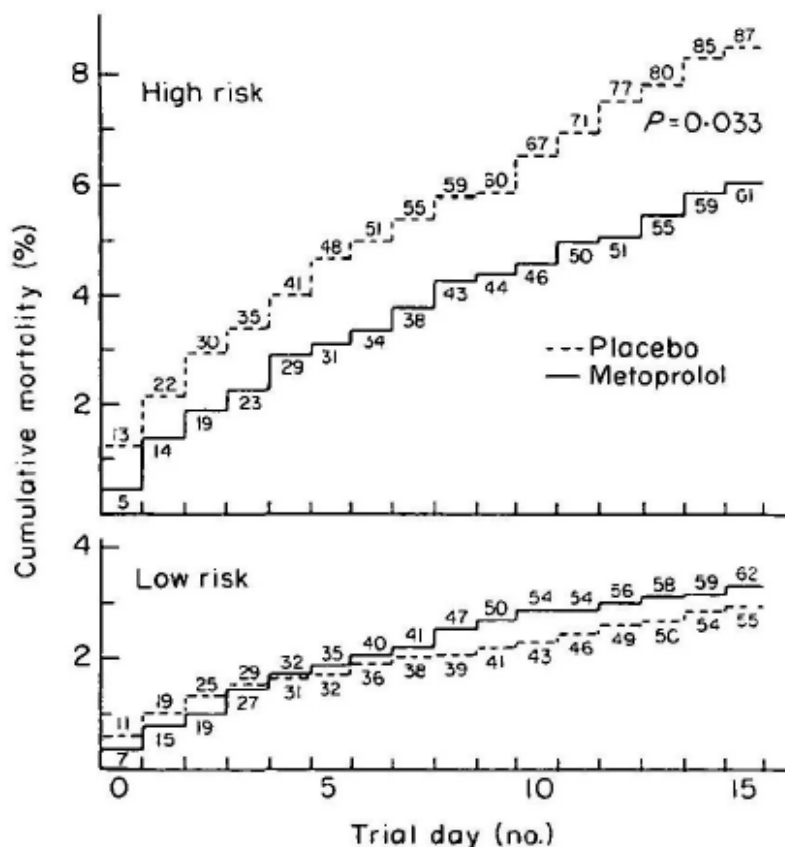


Рисунок 3. Влияние метопролола на количество летальных исходов в группах низкого и высокого риска (MIAMI, 1985).

Следует отметить, что в приведенных клинических исследованиях оценивали эффективность внутривенного введения метопролола с последующим переводом больных на пероральный прием обычной формы метопролола тартрата с периодом полувыведения средней продолжительности, и улучшенный фармакокинетический профиль современных ретардированных форм метопролола позволяет предполагать большую эффективность препарата.

Аналгезирующий эффект метопролола при внутривенном его введении у больных с ОКС оценен в исследовании, проведенном М. Gardtman и соавт. (1999). 262 пациентам с болью в грудной клетке и подозрением на острый инфаркт миокарда во время транспортировки в кардиологический стационар внутривенно вводили морфин в дозе 5 мг и метопролол (три инъекции по 5 мг, n=134) или морфин в той же дозе и плацебо (n=128). Выраженность болевых ощущений до и после лечения оценивали по модифицированной визуальной

аналоговой шкале. В целом динамика интенсивности болевого синдрома после введения метопролола и плацебо достоверно не различалась, однако при ретроспективном анализе оказалось, что терапия метопрололом достоверно снижала интенсивность болевого синдрома в подгруппе больных с несомненным или высоковероятным острым инфарктом миокарда. Кроме того, применение β -адреноблокатора приводило к уменьшению ЧСС на 10—15% и умеренному снижению систолического АД, хорошо переносилась пациентами и не сопровождалась побочными эффектами. Частота развития осложнений (атриовентрикулярные блокады высоких градаций, опасные для жизни желудочковые аритмии) у пациентов, получивших метопролол и плацебо, также была сопоставимой.

Эффективность раннего и отсроченного применения метопролола у 1434 больных ОКС на фоне тромболитической терапии альтеплазой была оценена в исследовании TIMI IIb (Thrombolysis In Myocardial Ischemia trial, Roberts R. et al., 1991). 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 альтеплазы.

Эффективность раннего внутривенного введения метопролола с последующим переходом на пероральный прием препарата у больных ОКС с подъемом ST оценена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial). В исследование было включено 45 852 пациента с клиническими признаками инфаркта миокарда, появившимися в пределах 24 часов, и

подъемом ST или блокадой левой ножки пучка Гиса (93% участников) или депрессией ST (7%), в том числе с умеренной сердечной недостаточностью II-III класса по Киллип. Первое внутривенное введение проводили немедленно при поступлении в стационар, еще через 2-3 минуты (в случае частоты сердечных сокращений (ЧСС) >50 в минуту и систолического АД >90 мм рт.ст.) вводили вторую дозу метопролола (или плацебо), затем, при соблюдении тех же условий, – третью. Основными причинами прекращения внутривенного введения были артериальная гипотензия (3,2% в группе метопролола и 1,1% в группе плацебо), брадикардия (2,9% и 0,7%) или их сочетание (1,0% и 0,2%).

Через 15 минут после последней инъекции пациент принимал таблетку метопролола (50 мг) или плацебо с повторным приемом каждые 6 часов в течение первых 2 суток госпитализации, а с 3-го дня – 200 мг метопролола контролируемого высвобождения или плацебо один раз в сутки. Продолжительность терапии в исследовании составляла 4 недели или до наступления выписки/ летального исхода. Средняя продолжительность терапии составила 15 суток. Пероральный прием полностью завершили 86,2% пациентов группы метопролола и 91,6% группы плацебо; основными причинами преждевременного прекращения приема были артериальная гипотензия (2,7% против 1,3% в контроле), брадикардия (3,1% против 0,8%) или их сочетание (0,8% против 0,2%). Дизайн исследования представлен в табл. 6.

Таблица 6. COMMIT: дизайн исследования

Лечение	Метопролол 15 мг внутривенно в течение 15 минут, затем перорально в дозе 200 мг в сутки в сравнении с плацебо
Критерии включения	Подозрение на острый инфаркт миокарда (девиация сегмента ST) в течение 24 часов от появления симптомов
Критерии исключения	Исключались больные, направленные на первичное чрескожное коронарное вмешательство, пациенты, имеющие терминальные заболевания, либо противопоказания к терапии антиагрегантами (аллергия на аспирин, активное кровотечение, геморрагические диатезы) или β-блокаторами (систолическое АД<100 мм рт.ст., ЧСС<50 в минуту, высокая степень блокады сердца, кардиогенный шок).

Первичные конечные точки	1. Комбинированный показатель: летальность, повторные инфаркты, остановка сердца (включая фибрилляцию желудочков) 2. Летальность от любых причин
Продолжительность лечения	4 недели

При анализе первичной конечной точки (смерть, рецидив инфаркта миокарда, остановка сердца) достоверных различий между показателями в группах метопролола и плацебо отмечено не было (9,4% против 9,9% соответственно, $P=0,10$). Также не получено различий и по общей госпитальной летальности от всех причин, взятой отдельно (7,7% против 7,8%, $P=0,69$). Однако при анализе причин летальных исходов оказалось, что лечение метопрололом вызвало значительное снижение риска смерти от аритмии (1,7% против 2,2%, $P=0,0002$) при существенном увеличении риска смерти от кардиогенного шока (2,2% против 1,7%, $P=0,0002$). Кроме того, в группе метопролола отмечено снижение на 18% частоты фатального и нефатального рецидивов инфаркта миокарда (2,0% против 2,5%, $P=0,001$), снижение риска фибрилляции желудочков на 17% (2,5% против 3,0%, $P=0,001$) при отсутствии влияния на частоту других причин остановки сердца (3,0% против 2,8%, $P=0,14$).

Таким образом, в целом терапия β -блокатором в течение 2 недель от начала инфаркта миокарда позволила предотвратить 5 случаев рецидива инфаркта миокарда и 5 случаев фибрилляции желудочков на 1000 пролеченных пациентов, но спровоцировала 11 случаев кардиогенного шока (5,0% против 3,9%, $P<0,0001$). Летальность от кардиогенного шока в группе метопролола составила 66 %, в группе плацебо- 72%. . Риск возникновения нефатального кардиогенного шока был существенно выше в группе метопролола. ($p=0,02$). Кроме того, в группе β -блокатора (за исключением пациентов с развившимся кардиогенным шоком) чаще отмечалась артериальная гипотензия (6,0% против 2,9%, $P<0,0001$), брадикардия (5,4% против 2,2%, $P<0,0001$), сердечная недостаточность, потребовавшая терапии (14,1% против 12,7%, $P<0,0001$). Влияния терапии β -блокатором на частоту возникновения инсультов,

предполагаемых разрывов сердца, легочной эмболии, больших и малых кровотечений не выявлено.

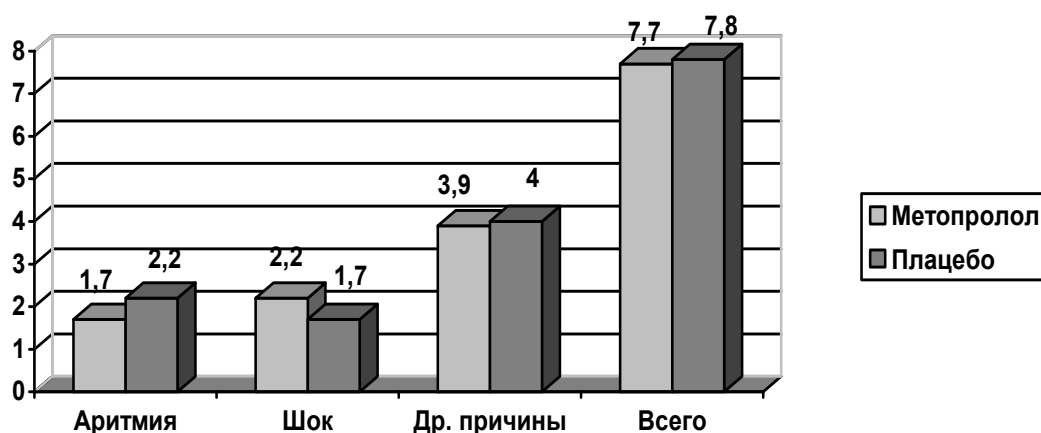


Рисунок 4. Основные результаты исследования COMMIT: влияние терапии на летальность больных ОКС.

При анализе сроков наступления пользы/риска вмешательства оказалось, что польза от терапии метопрололом прослеживалась на протяжении всего периода наблюдения, в то время как основной риск развития кардиогенного шока отмечен в течение первых 2 суток (10 случаев на 1000 пролеченных). Таким образом, суммарная польза вмешательства становилась очевидной со 3-х суток наблюдения. Кроме того, опасность применения метопролола оказалась выше у пациентов с высоким риском развития кардиогенного шока (повышение смертности на 24,8 случая на 1000 пролеченных в сравнении со снижением смертности на 4,2 и 4,3 случая на 1000 пролеченных среди больных умеренного и низкого риска; $P=0,007$). Так, риск кардиогенного шока после внутривенного введения метопролола был выше у пациентов в возрасте ≥ 70 лет, при систолическом АД < 120 мм рт.ст., ЧСС > 110 в минуту (34,6 на 1000 пролеченных), при острой сердечной недостаточности III класса по Киллип (56,9 на 1000 пролеченных).

Таким образом, терапия метопрололом привела к повышению риска неблагоприятных событий у пациентов высокого риска (на 43,7 случая на 1000 пролеченных), при умеренном его повышении у больных среднего (на 2,3

случая на 1000 пролеченных) и снижении – у больных низкого риска (на 5,1 на 1000 пролеченных).

По заключению авторов, раннее использование метопролола приводит к снижению частоты рецидивов инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков, но увеличивает риск развития кардиогенного шока, особенно в первые 2 суток госпитализации и у пациентов высокого риска. При ретроспективном анализе данных подгруппы пациентов COMMIT, сходной с популяцией в исследовании MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction Trial; класс по Killip I, систолическое артериальное давление выше 105 мм рт. ст., частота сердечных сокращений выше 65 уд/мин), оказалось, что результаты этих исследований сходны. Следовательно, полагают авторы, экстренная терапия β -адреноблокаторами не может быть рекомендовано для рутинного применения; более обоснованно их использование после достижения гемодинамической стабильности с целью профилактики рецидивов инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков. По мнению некоторых авторов (Marc Sabatine, 2005), в исследование COMMIT вошли больные с умеренно выраженной сердечной недостаточностью (класс II-III по Killip), которым раннее назначение β -адреноблокаторов противопоказано; у больных с высоким риском кардиогенного шока препараты этой группы могут назначаться либо позднее, после стабилизации гемодинамики, либо их доза должна титроваться крайне осторожно.

Основные результаты исследований эффективности при ОКС внутривенного введения метопролола с последующим переходом на пероральный прием препарата суммированы в табл. 7. Несмотря на противоречивые результаты проведенных исследований, способность β -адреноблокаторов предотвращать рецидивы инфаркта миокарда можно считать доказанной.

Таблица 7. Основные результаты исследований эффективности внутривенного введения метопролола при ОКС.

Исследование	Кол-во пациент ов	Группы лечения	Продолжите льность терапии	Летальность	Рецидивы инфаркта миокарда
Goteborg Metoprolol Trial	1395	Плацебо, метопролол	3 месяца	Снижение на 36% (P=0,03)	СН
MIAMI Trial	5778	Плацебо, метопролол	15 дней	СН	СН
TIMI IIIB Trial	1434	Неотложная и отсроченная терапия метопрололом	1 год	СН	Снижение на 40% (P=0,02)
COMMIT	45852	Плацебо, метопролол	Ср. продолжител ьность - 16 дней	СН	Снижение на 18% (P=0,001)

Примечание: СН – статистически незначимо

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕТОПРОЛОЛОМ

Нежелательные явления, описанные в клинических исследованиях и при рутинном применении метопролола тартрата для внутривенного введения, представлены в табл. 8.

Таблица 8. Нежелательные явления, описанные при использовании метопролола тартрата для внутривенного введения

Изменения картины крови	
Очень редко	Тромбоцитопения
Психические расстройства	
Нечасто	Депрессия, бессонница, кошмары
Редко	Нервозность, тревога
Очень редко	Галлюцинации
Неврологические расстройства	
Часто	Головокружение, головная боль
Нередко	Судороги
Нечасто	Нарушение концентрации внимания, сонливость, парестезии
Очень редко	Амнезия/ухудшение памяти, вкусовые расстройства
Нарушения со стороны органов зрения	
Редко	Нарушение зрения, сухость и (или) раздражение глаз, конъюнктивит
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия	
Очень редко	Шум в ушах.

Кардиальные расстройства	
Нередко	Брадикардия, сердцебиение
Нечасто	Временное усиление симптомов СН, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда, АВ-блокада I степени
Редко	Ухудшение внутрисердечной проводимости, нарушения ритма, нарастание существующей АВ-блокады, другие нарушения сердечной проводимости, аритмии
Сосудистые расстройства	
Часто	Постуральная гипотензия (крайне редко сопровождающаяся синкопе)
Очень редко	Гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми обструктивными заболеваниями периферических артерий.
Нарушения со стороны органов дыхания	
Часто	Одышка при физической нагрузке
Нечасто	бронхоспазм у больных с бронхиальной астмой
Редко	Ринит
Желудочно-кишечные расстройства	
Часто	Тошнота, абдоминалгия, диарея, констипация
Нечасто	Рвота
Редко	Сухость во рту
Гепато-билиарные расстройства	
Редко	Нарушение функции печени
Нарушения со стороны кожи	
Нечасто	Крапивница, повышение потоотделения
Редко	Выпадение волос
Очень редко	Фотосенсибилизация, обострение псориаза
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата	
Очень редко	Артралгия
Нарушения сексуальной функции	
Редко	Эректильная дисфункция
Общие расстройства	
Очень часто	Повышенная утомляемость
Часто	Похолодание кистей и стоп
Результаты обследования	
Нечасто	Увеличение массы тела

Примечание: очень часто $\geq 10\%$, часто 1-9.9%, нечасто 0.1-0.9%, редко 0.01-0.09%, очень редко $<0.01\%$ случаев.

<p>Противопоказания к внутривенному введению бета-адреноблокаторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - артериальная гипотензия, - АВ-блокада II-III степени, - декомпенсированная сердечная недостаточность - продолжающаяся или периодически проводимая терапия инотропными средствами, влияющими на бета-адренорецепторы, - брадикардия с ЧСС <45 ударов в 1 минуту, - синдром слабости синусового узла, - тяжелые обструктивные заболевания периферических артерий,

- феохромоцитома до лечения альфа-адрено-блокаторами,
- метаболический ацидоз,
- известная гиперчувствительность к любому компоненту инъекционных бета-блокаторов

Для введения метопролола тартрата (Беталока) противопоказанием к внутривенному введению служит также острый инфаркт миокарда, осложненный брадикардией с ЧСС <45 ударов в 1 мин, АВ-блокадой I степени или гипотензией с систолическим АД <100 мм рт.ст. и/или тяжелой сердечной недостаточностью.

Приложение: Стандарты медицинской помощи при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2006, 32 с.

2. Antman EM, HandM, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. 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 (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2008; 117:XXX–XXX.

3. COMMIT collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–1632.

4. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Task Force Members, Jose Lopez-Sendon, Karl Swedberg, John McMurray et al. *Eur Heart J* 2004;25: 1341–62.

5. Gardtman M., Dellborg M., Brunnhage C. et al. Effect of intravenous metoprolol before hospital admission on chest pain in suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 821–9.

6. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (subgroup analysis of the Geteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997;13:80:9B:40J-44J.

7. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J., et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A doubleblind randomized trial. *Lancet* 1981; 2: 823-827.

8. 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;83:422-437.

9. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199–226.

10. Yusuf S., Peto R., Lewis J., et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335–71.