

И.С.Явелов

О безопасности длительнодействующих β_2 -агонистов. Взгляд кардиолога

ГКБ № 29, г. Москва

I.S. Yavelov

About safety of long-acting β_2 -agonists. A cardiologist's point of view

Во многих органах и тканях имеются β_2 -адренорецепторы (табл. 1) [1]. Поэтому поступление в организм β_2 -агонистов наряду с расширением бронхов может приводить к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению диастолического АД, повышению сократимости миокарда, повышению готовности к возникновению суправентрикулярных и желудочковых аритмий, увеличению длительности скорректированного интервала QT (QTc), снижению уровня калия, повышению уровня глюкозы в крови.

Эти эффекты способствуют появлению или усугублению суправентрикулярных и желудочковых аритмий (вплоть до внезапной смерти), ишемии миокарда (вплоть до инфаркта миокарда), сердечной недостаточности. Кроме того, увеличение сократимости миокарда левого желудочка может привести к повышению систолического АД. Очевидно, что клинические последствия воздействия β_2 -агонистов у различных категорий больных неодинаковы и зависят как от дозы препарата, так и от особенностей легочного и сопутствующего заболеваний, тяжести гипоксемии, выраженности феноменов десенситизации и *down*-регуляции β -адренорецепторов, а также одновременного использования препаратов, усилива-

ющих нежелательные воздействия β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему и уровень калия в крови (мочегонные, кортикостероиды, средства, удлиняющие интервал QT) или обладающих потенциально защитным действием (β -адреноблокаторы). Так, появлению аритмий способствует гипоксемия, гипокалиемия, повышение симпатической активности, удлинение интервала QTc и в особенности их сочетание. Кроме того, отдельные больные имеют врожденную или приобретенную (выраженная гипертрофия миокарда или сниженная сократимость левого желудочка) предрасположенность к возникновению угрожающих жизни желудочковых аритмий (желудочковой тахикардии типа "пируэт"). В таких случаях опасно даже небольшое (и незначимое для остальных больных) удлинение интервала QT [2, 3].

При объединенном анализе 11 плацебо-контролируемых исследований ингаляционных β_2 -агонистов, включавших 286 больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), однократное применение препаратов этой группы сопровождалось увеличением ЧСС в среднем на 9 ударов в мин и снижением уровня калия в крови в среднем на 0,36 ммоль/л [4]. Есть свидетельства, что влияние современных длительно действующих ингаляционных β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему зависит от дозы и мало выражено при использовании рекомендованных дозировок лекарственных средств. Так, в рандомизированном перекрестном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 20 больных легкой и среднетяжелой персистирующей БА, применяющих ингаляционный β_2 -агонист и кортикостероид, использование формотерола (в дозе 12 мкг) не сопровождалось увеличением ЧСС, длительности интервала QTc, уменьшением длительности электромеханической систолы желудочков сердца, изменением АД, снижением уровня калия в крови и повышением концентрации глюкозы в крови (табл. 2) [5]. При повышении дозы препарата до 24 мкг отмечено небольшое снижение уровня калия (в среднем на 0,2 ммоль/л в сравнении с плацебо) и увеличение концентрации глюкозы в крови (на 0,7 ммоль/л). Далее увеличение дозы привело к небольшому влия-

Таблица 1

Эффекты стимуляции β_2 -адренорецепторов [1]

Ткань	Эффект
Синоатриальный узел	Увеличение ЧСС
Атриовентрикулярный узел	Увеличение скорости проведения
Предсердия	Увеличение сократимости и автоматизма эктопических водителей ритма
Желудочки	Увеличение сократимости, скорости проведения и автоматизма идиовентрикулярных водителей ритма
Артерии	Вазодилатация
Вены	Вазодилатация
Скелетные мышцы	Вазодилатация, гликогенолиз, потребление калия
Печень	Гликогенолиз и глюконеогенез
Поджелудочная железа (β клетки)	Секреция инсулина и глюкагона
Нервные окончания	Выделение норадреналина

Таблица 2
Влияние различных доз формотерола на сердечно-сосудистую систему у больных легкой и среднетяжелой персистирующей БА [5]

Наибольший эффект (в среднем)	Разовая доза формотерола			
	12 мкг	24 мкг	48 мкг	96 мкг
ЧСС, уд в мин	нд*	нд*	+4*	+9
QTc, мс	нд*	нд*	нд*	+17
Электромеханическая систола (интервал QS ₂), мс	нд*	нд	нд	-11
Систолическое АД, мм рт. ст.	нд*	нд*	нд*	+4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	нд	нд	-2	-3
Калий в крови, ммоль/л	нд*	-0,2*	-0,2*	-0,5
Глюкоза в крови, ммоль/л	нд*	+0,7*	+1,1	+1,4

Примечание: указаны достоверные различия на максимуме действия формотерола в сравнении с плацебо; нд — не достоверно в сравнении с плацебо; * — достоверно в сравнении с дозой формотерола 96 мкг.

нию на ЧСС и диастолическое АД. Однократная ингаляция 96 мкг препарата воздействовала уже на все указанные выше параметры, хотя в целом его выраженность оказалась сравнительно невысокой. Та же закономерность отмечена в рандомизированном перекрестном одинарном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 12 больных ХОБЛ с выраженной гипоксемией ($pO_2 < 60$ мм рт. ст.) и нетяжелыми предшествующими нарушениями ритма (табл. 3) [6].

В 11 плацебо-контролируемых исследованиях, включавших в совокупности 3 534 больных, единственным побочным эффектом, связанным с использованием ингаляционных β_2 -агонистов на протяжении в среднем 4,7 мес., оказалась синусовая тахикардия (относительный риск 3,0; $p = 0,002$), в то время как частота мерцательной аритмии, желудочковой тахикардии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, потери сознания, остановки сердца или внезапной смерти достоверно не увеличилась [4]. В проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *S. Campbell et al.* [7] была изучена сердечно-сосудистая безопасность ингаляций формотерола (в дозе 12 мкг 2 раза в сутки) на протяжении 8 нед. у больных ХОБЛ в возрасте 40 лет и старше с нормальным интервалом QTc и без сопутствующих заболеваний, способных повлиять на

безопасность лечения. Достаточно длительное использование этого β_2 -агониста не приводило к достоверному увеличению ЧСС, частоты и выраженности аритмий (по данным холтеровского мониторинга ЭКГ после 2-й и 8-й нед. лечения), удлинению интервала QTc и росту частоты побочных явлений [7]. Однако все эти исследования включали небольшое число больных. Поэтому факты, к настоящему времени накопленные в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, не позволяют с уверенностью судить о безопасности различных β_2 -агонистов и сопоставлять ее для отдельных препаратов, относящихся к данной группе [8]. Кроме того, изучение проводилось на больных без выраженной сердечно-сосудистой патологии.

Более обширную информацию о безопасности ингаляционных β_2 -агонистов дают популяционные исследования, выполненные методом "случай-контроль". В исследовании *R. Lemaître et al.* [9] из базы данных крупной организации медицинского обеспечения западных районов штата Вашингтон (США) была извлечена информация о случаях внегоспитальной остановки сердца с 1980 по 1994 гг. у больных БА или ХОБЛ в анамнезе в возрасте 40–79 лет (454 человека). Кроме того, случайным образом были отображены 586 больных с аналогичным заболеванием, но без указанного события. При учете других различий между группами оказалось, что риск остановки серд-

Таблица 3
Влияние сальметерола и различных доз формотерола на сердечно-сосудистую систему у больных ХОБЛ с артериальной гипоксемией и аритмиями [6]

	Плацебо	Сальметерол 50 мкг	Формотерол 12 мкг	Формотерол 24 мкг
ДЧСС, уд/мин*	-3	+6**	+5**	+10**,***
DK, ммоль/л*	+0,1	-0,45**	-0,49**	-1,12**,***
СВЭ > 30 в час	1	2	2	4
ЖЭ за 24 ч, $M \pm SD$	1,3 ± 5,2	2,2 ± 3,5	2,6 ± 2,9	3,2 ± 4,7
Несколько ЖЭ в час	2	3	4	4
Полиморфные ЖЭ	0	0	2	3
Парные ЖЭ	0	0	0	1

Примечание: * — указаны средние значения на максимуме действия препаратов; аритмии оценивались при 24-часовом холтеровском мониторинге ЭКГ после однократной ингаляции препарата; ** — $p < 0,05$ в сравнении с плацебо; *** — $p < 0,05$ в сравнении с сальметеролом в дозе 50 мкг и формотеролом в дозе 12 мкг; СВЭ — суправентрикулярные экстрасистолы; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы.

ца у больных в 2 раза выше в случаях, когда в последние 3 мес. было выписано не менее 2 контейнеров ингаляционного β_2 -агониста (применялись только короткодействующие препараты). Эта закономерность прослеживалась у больных с известным заболеванием сердца и без него, но отмечалась только при бронхиальной астме и отсутствии ингаляционных стероидов. Последнюю находку объясняют способностью ингаляционных стероидов уменьшить тяжесть проявлений заболевания и снизить потребность в β_2 -агонистах. Вместе с тем не исключено, что полученный результат был связан с тяжестью заболевания, а не с особенностями проводимого лечения.

В исследовании *D.Au et al.* [10] из той же базы данных с 1989 по 1994 г. были отобраны 1 444 больных в возрасте 30–79 лет с развившимся инфарктом миокарда. Группа контроля включала 4 094 человека, сопоставимых по полу, возрасту, наличию артериальной гипертензии и дате, но без указанного события. При учете других различий между группами оказалось, что у больных с указанием на сердечно-сосудистые заболевания, факт выписки рецепта на один контейнер ингаляционного β_2 -агониста был сопряжен с трехкратным увеличением риска инфаркта миокарда, а в случаях, когда препарат выписывался первый раз за последние 2 года — с семикратным. В случаях назначения большего количества препарата, а также у лиц без известного сердечно-сосудистого заболевания такой закономерности не отмечено. Этот результат привлек внимание к возможной опасности начала использования ингаляционных β_2 -агонистов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако полученные данные не позволяют с определенностью судить о наличии причинно-следственной связи. Так, не исключено, что β_2 -агонисты назначались в связи с легочным заболеванием, которое само по себе могло способствовать возникновению инфаркта миокарда. Кроме того, выявленная закономерность могла стать следствием диагностических ошибок, когда симптомы стенокардии (стеснение в груди, затруднение дыхания) принимались за обострение обструктивного заболевания легких и становились поводом к назначению β_2 -агонистов [8, 10]. В другом исследовании *D.Au et al.* [11] был проведен анализ данных части больных, включенных в проспективное исследование по улучшению качества амбулаторной медицинской помощи в различных регионах США. Были отобраны 630 человек, с 1996 по 1999 г. госпитализированных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда. Для сравнения использовалась информация о 10 486 больных с отсутствием указанных событий. При учете других различий между группами оказалось, что в риск обострения коронарной болезни сердца в 4 раза выше в случаях, когда за последние 3 мес. до возникновения осложнения были выданы как минимум 3 контейнера дозируемого ингалятора с β_2 -агонистом. У больных, получавших β -адреноблокаторы, достоверное увеличение риска отмечено

только при назначении как минимум 6 ингаляторов. Эти данные указывали на возможную связь неблагоприятного воздействия ингаляционного β_2 -агониста на ишемию миокарда с дозой препарата и свидетельствовали в пользу защитного влияния β -адреноблокаторов. Однако в другом крупном популяционном исследовании сведения о возможной опасности ингаляционных β_2 -агонистов не подтвердились [12]. В медицинских базах данных г. Саскатчеван (Канада) были отобраны больные старше 55 лет, которым с 1980 по 1997 гг. как минимум трижды в год выдавались лекарственные средства для лечения ХОБЛ ($A\beta_2A$, ингаляционные антихолинергические или теофиллин). Наблюдение начиналось с третьей выдачи препаратов. Из 12 090 человек до 1999 г. у 1 127 развился инфаркт миокарда. При учете других различий между группами не было выявлено взаимосвязи между назначением ингаляционного β_2 -агониста на протяжении 2 мес. до возникновения инфаркта миокарда, в том числе, если это произошло впервые за последний год или препарат был выдан незадолго до неблагоприятного исхода. Аналогичный результат был получен у больных с сердечно-сосудистыми факторами риска (стенокардия, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, аритмия, гиперлипидемия, сахарный диабет) и без них, а также у больных, не получавших β -адреноблокаторов.

Столь же противоречивы сведения и о связи применения β_2 -агонистов с возникновением дилатационной кардиомиопатии [13, 14]. *D.Au et al.* [15] среди больных, включенных в проспективное исследование по улучшению качества амбулаторной медицинской помощи в различных регионах США, отобрали 782 пациента, госпитализированных с хронической сердечной недостаточностью. Контролем служили 12 230 человек, у которых подобного события не произошло. При учете других различий между группами назначение ингаляционных β_2 -агонистов (в основном албутерол) в ближайшие 3 мес. больным с анамнестическими указаниями на хроническую сердечную недостаточность было сопряжено с двукратным увеличением риска госпитализаций по поводу ее декомпенсации. У больных без указаний на хроническую сердечную недостаточность подобной закономерности отмечено не было. И хотя установить причинно-следственную связь между указанными событиями по имеющимся данным не представляется возможным, полученный результат не может не привлечь внимание.

Таким образом, очевидно, что имеющиеся эпидемиологические свидетельства противоречивы. Связь особенностей проводимого лечения и клинических исходов выявлялась при ретроспективном анализе баз данных, в которых учитывались только сведения о выписанных рецептах или выданных упаковках ингаляционных β_2 -агонистов. Соответственно, неизвестно, как больные использовали эти лекарственные средства на самом деле. При этом речь

идет в основном о короткодействующих препаратах β_2 -агонистов, и, можно ли распространить полученные данные на современные длительно действующие лекарственные средства, не ясно. Наконец, сам метод "случай-контроль" как инструмент выявления взаимосвязей не лишен недостатков, поскольку не позволяет исключить влияния многочисленных, часто неучтенных различий между группами больных. Соответственно, представленные выше данные не выходят за рамки предположения.

Преодолеть имеющуюся неопределенность могут только проспективные хорошо спланированные достаточно крупные клинические испытания. Ожидалось, что таким станет рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SMART, в котором при БА изучалась эффективность и безопасность дозированного ингалятора салметерола в дозировке 42 мкг 2 раза в сут. на протяжении 4 нед. [16]. В него планировалось включить до 60 тыс. больных, не получавших β -адреноблокаторов, однако исследование было досрочно прекращено после рандомизации 26 355 человек. Опубликованные результаты не позволяют с уверенностью оценить смертность, а также частоту и характер серьезных неблагоприятных событий, не связанных с утяжелением БА и дыхательной недостаточности. По представленным данным их количество в группе салметерола заметно не отличалось от плацебо.

Соответственно, в настоящее время справедливой остается точка зрения, высказанная *M.Cazzola et al.* [8]: "...В [небольших] клинических исследованиях и крупных регистрах документирована безопасность терапевтических доз β_2 -агонистов, в особенности длительно действующих препаратов. Риск сердечных осложнений обычно связан с передозировкой или наличием возможных противопоказаний. По нашему твердому убеждению β_2 -агонисты в дозах, рекомендованных к терапевтическому применению, могут безопасно использоваться у больных без сопутствующей сердечной патологии... Однако у больных с сердечно-сосудистой патологией применять ингаляционные β_2 -агонисты надо всегда с осторожностью, поскольку они могут способствовать утяжелению сопутствующего заболевания сердца" [8]. Очевидно, что в особом внимании нуждаются больные коронарной болезнью сердца, с сердечной недостаточностью, аритмиями, артериальной гипертензией, а также удлинением интервала QTc (> 460 мс). Важно активно выявлять лиц с семейным удлинением интервала QT, а также обращать особое внимание на одновременное использование препаратов, способствующих удлинению интервала QT. Важно также вовремя распознать увеличение интервала QTc на фоне лечения и иметь особую настороженность в отношении появления желудочковых аритмий. Следует помнить, что влияние β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему может усиливаться при одновременном применении препаратов, повышающих активность симпатической нервной

системы. Кроме того, необходимо следить за уровнем калия и магния в крови, особенно у больных, вынужденных принимать лекарственные средства, способствующие возникновению гипокалиемии.

Литература

1. The task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.
2. *Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al.* The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; doi:10.1053/euhj.2000.2249.
3. *Roden D.M.* Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1013–1022.
4. *Salpeter S.R., Ormiston T., Salpeter E.E.* Meta-analysis cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD. *Chest* 2004; 125: 2309–2321.
5. *Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. et al.* The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 141–147.
6. *Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al.* Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114: 411–415.
7. *Campbell S.C., Criner G.J., Levine B.E. et al.* Cardiac safety of formoterol 12 mg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; doi:10.1016/j.pupt.2006.06.003.
8. *Cazzola M., Matera M.G., Donner C.F.* Inhaled β_2 -adrenoceptor agonists cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs* 2005; 65: 1595–1610.
9. *Lemaitre R.N., Siscovick D.S., Psaty B.M. et al.* Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest. *Am. J. Med.* 2002; 113: 711–716.
10. *Au D.H., Lemaitre R.N., Randall J. et al.* The risk of myocardial infarction associated with inhaled β -adrenoceptor agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 827–830.
11. *Au D.H., Curtis J.R., Every N.R. et al.* Association between inhaled β -agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002; 121: 846–851.
12. *Suissa S., Assimes T., Ernst P.* Risk of acute myocardial infarction Inhaled short acting β -agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003; 58: 43–46.
13. *Coughlin S.S., Metayer C., McCarthy E.P. et al.* Respiratory illness, β -agonists, and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: the Washington, DC, Dilated Cardiomyopathy Study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 395–403.
14. *Sengstock D.M., Obeidat O., Pasnoori V. et al.* Asthma, β -agonists, and development of congestive heart failure: results of the ABCHF study. *J. Card. Fail.* 2002; 8: 232–238.
15. *Au D.H., Udris E.M., Curtis J.R.* Association between chronic heart failure and inhaled β_2 -adrenoceptor agonists. *Am. Heart J.* 2004; 148: 915–920.
16. *Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E. R. et al.* The Salmeterol multicenter asthma research trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus Salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26.