

Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковы?

Д.В. Небиеридзе, А. Мелия*, Г.Р. Кулиева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрав. Москва, Россия; *Кардиологическая клиника «Гули». Тбилиси, Грузия

Beta-adrenoblockers in clinical practice: is there any difference?

D.V. Nebieridze, A. Meliya*, G.R. Kulieva

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia; *Cardiology Clinic «Guly». Tbilisi, Georgia

Представлен современный взгляд на возможности различных β -адреноблокаторов (БАБ) в клинике. Класс БАБ — неоднородная группа в плане клинического использования. Появляющаяся в последнее время критика БАБ не должна вводить в заблуждение практического врача, которому следует знать — о каких БАБ идет речь. Ряд БАБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы: метаболические нарушения, хронические obstructive болезни легких (ХОБЛ), атеросклероз периферических сосудов. Вместе с тем современные суперселективные БАБ не обладают указанными негативными действиями и могут широко назначаться больным, в т.ч. при метаболическом синдроме, сахарном диабете, ХОБЛ, атеросклерозе периферических сосудов.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, метаболические и микроциркуляторные эффекты, суперселективные β -адреноблокаторы, бисопролол.

Modern views on various β -adrenoblockers (BB) place in clinical practice are presented. BB class is a clinically heterogeneous group. Recent criticism of BB should not disorient practitioners, who must understand which BB are mentioned. Some BB, mostly non-selective, demonstrate adverse effects and cannot be used in certain clinical situations: metabolic disturbances, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), peripheral artery atherosclerosis. At the same time, modern super-selective BB are safe and can be administered even in individuals with metabolic syndrome, diabetes mellitus, COPD, or peripheral artery atherosclerosis.

Key words: β -adrenoblockers, metabolic and microcirculatory effects, super-selective β -adrenoblockers, bisoprolol.

Начиная с 60-х годов прошлого века β -адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Кроме антигипертензивного действия, БАБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффекты за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции. Дополнительной нишей применения БАБ стало в последние годы их назначение при хронической сердечной недостаточности (ХСН), поскольку была убедительно доказана способность БАБ снижать смертность и замедлять прогрессирование ХСН. В настоящее время назначение БАБ рассматривается как обязательное при лечении больных с ХСН любой этиологии. Целесообразность использования БАБ при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), СН, нарушениях ритма нашла отражение в соответствующих

российских рекомендациях [1-3]. Этому способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

БАБ наряду с диуретиками были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля артериального давления (АД), но и в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В опубликованном в начале 90-х годов метаанализе исследований было отмечено, что БАБ и диуретики снижают риск ИБС на 14-16%, а инсультов — на 42% [4]. В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in hypertensives) установлено, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с диастолическим АД (ДАД) 100-130 мм рт.ст. в течение 5 лет достоверно более выражено уменьшало общую смертность, смертность от ССЗ, смертность при ИБС и инсульте, чем лечение диуретиками [5].

Однако, несмотря на доказанную эффективность БАБ во многих клинических ситуациях, в ре-

альной практике они назначаются не так часто. Даже в странах Запада у пациентов, перенесших ИМ, эти препараты используются у 58% больных, причем только 11% получают их в достаточно эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей развития побочных явлений: брадикардии, бронхоспазма, негативных метаболических действий. Особенно много в последние годы говорят о развитии отрицательных метаболических эффектов.

В ранних исследованиях было показано, что БАБ нарушают толерантность к глюкозе (ТкГ) из-за ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. В результате 6 месяцев лечения как неселективными, так и кардиоселективными БАБ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных АГ [7,8]. Пропранолол, неселективный БАБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные БАБ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом, сравнительном исследовании длительностью 48 недель атенолол снижал чувствительность тканей к инсулину на 23%, в то время как ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на ТкГ обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованного через β_2 рецепторы [10,11]. Однако селективные БАБ также могут оказывать негативное влияние на углеводный обмен при назначении в высоких дозах [11].

В ряде исследований показано, что БАБ, особенно неселективные, могут отрицательно влиять на липидный профиль (ЛП), повышая уровень триглицеридов и снижая содержание холестерина липопротеидов низкой плотности [12,13].

Отрицательное влияние БАБ, в основном неселективных, на ТкГ и ЛП ограничивает их применение при сахарном диабете (СД). Многие селективные БАБ утрачивают свою селективность при использовании в больших дозах, поскольку начинают блокировать и β_2 рецепторы. В этом случае снижается секреция инсулина и развивается гипергликемия.

Опасения по поводу назначения БАБ при метаболических нарушениях и СД усилились в свете недавно завершенных, крупномасштабных исследований, показавших, что у пациентов, принимавших БАБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ИАПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [14-16]. В этих исследованиях в качестве БАБ использовался атенолол.

Можно было бы возразить, пользуясь результатами исследования UKPDS 39 (UK Prospective

Diabetes Study 39), в котором атенолол продемонстрировал равную эффективность с каптоприлом в плане предупреждения ССО у лиц с АГ и СД [17]. Однако у больных, принимавших каптоприл, необходимость в дополнительной антидиабетической терапии была значительно меньше, а уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) к концу исследования был ниже, чем в группе атенолола. Кроме того, пациенты, принимавшие атенолол, прибавили в весе в среднем в 2 раза больше, чем лица, лечившиеся каптоприлом. Все это является следствием более благоприятных метаболических эффектов каптоприла по сравнению с атенололом, которые могут иметь отдаленное клиническое значение.

Тема отрицательных метаболических эффектов некоторых БАБ (в основном атенолола) в настоящее время используется некоторыми авторами для вытеснения БАБ вообще из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только для целей вторичной профилактики [18]. При этом почему-то забывают, что существуют высокоселективные БАБ, которые значительно расширили возможности их использования, в т.ч. у больных с метаболическими нарушениями и СД.

Одним из таких препаратов является бисопролол (Конкор®, НИКОМЕТ, Норвегия). Этот препарат имеет солидную доказательную базу в различных клинических ситуациях. Прежде чем кратко привести наиболее значимые исследования, связанные с Конкором®, необходимо отметить его метаболическую нейтральность в плане отсутствия влияния на ЛП и ТкГ. В недавнем, сравнительном, рандомизированном исследовании 92 пациентов с АГ и компенсированным СД 2 типа бисопролол и каптоприл оказывали одинаковое нейтральное влияние на содержание HbA_{1c} , глюкозы натощак и через 2 часа после теста на ТкГ (ТТГ) [19].

Антиангинальное действие Конкора® продемонстрировано в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study). Было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия [20].

В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency isoprolol Study II) показано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН III функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) значительно снижало общую смертность больных; она при назначении бисопролола составила 11,8% и 17,3% — при приеме плацебо, причем положительный эффект бисопролола не зависел от степени выраженности СН и ее этиологии [21]. Конкор® официально рекомендован в качестве препарата выбора в Российских рекомендациях у пациентов с СН [3].

Интерес привлекает исследование, в котором была продемонстрирована эффективность бисоп-

ролола у курящих пациентов с АГ. В двойном слепом, рандомизированном исследовании с участием 94 больных АГ с уровнем ДАД 100-120 мм рт.ст. эффективность бисопролола сравнивали с ателололом. Частота реакции на терапию составила для бисопролола 68%, для ателолола 56%. Эффективность бисопролола особенно была выражена у курящих пациентов [22]. Результаты этого исследования привлекают к себе внимание в свете имеющихся сведений о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов с АГ. Применение БАБ позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в то время, как у курящих такой эффект отсутствовал [23]. По результатам исследования с применением суточного мониторирования АД у больных АГ было обнаружено, что у курящих пациентов уровни систолического (САД) и ДАД, достоверно выше, чем у некурящих больных. Авторы предположили, что такие результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных АГ [24]. Анализ национальной выборки леченных лиц с АГ в Швеции, в которую были включены 4424 пациентов, наблюдавшихся у 189 врачей, свидетельствует о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов. Процент неадекватно леченных лиц в отношении ДАД ≥ 90 мм рт.ст. у курильщиков 32,7%, у некурящих — 25% ($p < 0,01$). Соответствующие цифры при САД ≥ 140 мм рт.ст. составили 72,8% и 68,9% ($p < 0,01$) [25]. В российском многоцентровом исследовании ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертонии) в группе основного лечения эффективность снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих [26]. Среди множества причин, снижающих эффективность сердечно-сосудистых фармпрепаратов у курящих пациентов, необходимо выделить две основные: активация симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции (МЦ). Активация симпатического отдела ВНС в результате возросшей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина у курящих поддерживает повышенный уровень АД, повышает частоту сердечных сокращений. Что касается дисфункции эндотелия, то она способствует выраженному периферическому вазоспазму, снижению кровотока на уровне МЦ с последующей ишемией органов и тканей; в свою очередь ишемия органов и тканей является универсальным механизмом, поддерживающим высокое АД. Поэтому можно предположить, что препараты, снижающие активность симпатического отдела ВНС и улучшающие МЦ, могли бы быть эффективны у курящих пациентов.

В этой связи интерес представляет собственное исследование МЦ эффектов Конкора®. В открытом исследовании у 25 пациентов с мягкой и уме-

ренной АГ изучали МЦ эффекты Конкора® (5-10 мг/сут.). МЦ исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 НПО «Лазма», Россия. ЛДФ — простой и безопасный метод изучения МЦ и косвенной оценки эндотелиальной функции. Метод позволяет определить изменения потока крови в МЦ русле (МЦР) при помощи лазерного излучения, используя эффект Допплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и позволяет получить воспроизводимые результаты [27].

Важнейшими параметрами оценки состояния МЦ служат показатель МЦ (ПМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериолярном, капиллярном и веноулярном звеньях МЦР. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов, уменьшении числа функционирующих капилляров и запустевании артериолярного звена МЦ, либо при уменьшении скорости движения эритроцитов, т. е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при снижении тонуса артериол и повышении кровенаполнения в системе МЦ. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.). РКК рассчитывается по отношению ПМ максимальное/ПМ исходное, выраженные в процентах. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, так и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических процессах, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняется способность к расширению в ответ на стресс. По показателям ПМ и РКК определяется гемодинамический тип (ГТ) МЦ, который является интегральным показателем для оценки функционирования системы МЦ. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический ГТ МЦ.

В группе пациентов со спастическим ГТ МЦ ($n=14$) после лечения Конкором® выражено повысился ПМ: он до лечения составил $3,6 \pm 0,3$, после лечения — $6,8 \pm 0,8$ перф.ед. ($p < 0,05$). Это свидетельствует об улучшении притока крови в МЦР. Об этом же свидетельствует динамика РКК. В результате лечения исходно повышенный РКК снизился на 28,6% ($p < 0,001$). Эти изменения указывают на уменьшение спастических явлений, повышение числа функционирующих капилляров и улучшение перфузии тканей.

У пациентов с гиперемическим ГТ МЦ ($n=8$) на фоне приема Конкора® отмечалось снижение ПМ от $7,6 \pm 1,1$ до $4,2 \pm 0,6$ перф.ед. ($p < 0,05$). В данном случае снижение ПМ можно расценивать как положительный момент, поскольку это свидетельствует об уменьшении гиперемии. У этих пациентов отмечалось повышение исходно сниженного РКК на 32,8% ($p < 0,001$). Это может быть связано с уменьшением

избыточного кровенаполнения в артериальном звене МЦР. Таким образом, применение Конкора® в целом улучшило МЦ у пациентов с АГ. Вероятно, этим улучшением можно объяснить эффективность Конкора® у курящих больных АГ.

Заключение

Современную кардиологическую практику невозможно представить без БАБ. Этот класс препаратов обладает большими возможностями и используется в клинике ССЗ: АГ, ИБС, СН, тахикардии. Критика БАБ отдельными исследователями не долж-

на вводить в заблуждение практического врача. Действительно, ряд БАБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы. Современные суперселективные БАБ, к которым, безусловно, относится Конкор®, не обладают указанными отрицательными действиями и могут широко использоваться в клинической практике, в т.ч. при МС и СД. Таким образом, появление суперселективных БАБ значительно расширило границы их применения, и практическому врачу необходимо смелее назначать их при лечении ССЗ.

Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) часть 1: 105-20.
2. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Приложение ж Кардиоваск тер профил 2004.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2006; 8(2): 1-35.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term reductions of blood pressure — an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-8.
5. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. Hypertension 1991; 17: 570-88.
6. Viskin S, Kitzis I, Lev E, et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. JACC 1995; 25: 1327-32.
7. Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. Diabetes Care 1991; 14 (Suppl 4): 39-47.
8. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. Diabetes Care 1991; 14: 203-9.
9. Reneland R, Alvares E, Andersson PL, et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. J Hum Hypertens 2000; 14: 175-80.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance. Hypertension 1985; 7: 1008-16.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report. Arch Int Med 1987; 147: 830-42.
12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF. Metabolic consequences of treating hypertension. Am J Hypertens 1991; 4: 494-502.
13. Weidmann P, Feffer C, Saxenhofer H, et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. Drugs 1988; 35 (Suppl 6): 118-34.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 290 (21): 2805-61.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713-20.
18. Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? Lancet 2005; 366: 1510-2.
19. Wang B, Song WH, Liu GZ. Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2005; 44(7): 503-5.
20. von Arnim T, TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. JACC 1995; 25: 231-8.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
22. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8(Suppl. 11): S122-7.
23. Heyden S, Schneider KA, Fodor JG. Smoking habits and antihypertensive treatment. Nephron 1987; 47(Suppl. 1): 99-103.
24. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. Circulation 1994; 90(1): 248-53.
25. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment—a national study in Sweden. Blood Press 2005; 14(3): 144-50.
26. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 23-6.
27. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Руководство для врачей. Медицина 2005.

Поступила 19/02-2007