

Бета-блокаторы при артериальной гипертензии: конец эры всего класса или тень на плетень?

Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник

МГМСУ, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в развитых странах. Это обусловлено большой распространённостью и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при АГ. В ряде многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований установлена несомненная связь между уровнем артериального давления (АД) и риском развития мозговых инсультов, ИБС, в т. ч. ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности [1, 2].

В России из-за болезней системы кровообращения ежегодно умирает около 1,3 млн. человек (56 % всех случаев смерти), из них в связи с болезнями сердечно-сосудистой системы на долю ИБС приходится 47 %, а cerebroваскулярных заболеваний – 38 % [3]. Именно поэтому в отечественных (второй пересмотр 2004 г.) рекомендациях по диагностике и лечению АГ основной целью её лечения провозглашено максимально возможное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни пациентов. Достижение этой цели предусматривает решение нескольких задач, главными среди которых являются: снижение АД до целевого уровня, коррекция модифицируемых факторов риска, защита органов-мишеней и лечение сопутствующих заболеваний. В соответствии с этими рекомендациями одним из основных классов антигипертензивных препаратов являются β-адреноблокаторы, гипотензивный эффект которых, по данным многочисленных исследований, не уступает антагонистам кальция, диуретикам, ингибиторам АПФ и антагонистам рецепторов ангиотензина II [4].

Первая генерация β-адреноблокаторов (пропранолол, пиндолол, окспреналол) зарекомендовала себя весьма эффективными препаратами в лечении АГ, ИБС и некоторых нарушений ритма. Однако, будучи неселективными и короткодействующими, эти препараты оказались не лишёнными некоторых негативных эффектов, ограничивающих возможности их применения.

Появление селективных β-адреноблокаторов второй генерации (атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксолол) существенно расширило диапазон их применения и оказывало такое же благоприятное влияние на прогноз, как при применении антагонистов кальция и ингибиторов АПФ. Так, в мета-анализе 5 крупных рандомизированных исследований INSIGHT, NICS-EN, STOP-2, NORDIL и VHAS (всего 23 454 больных с АГ) оценивался риск развития основных сердечно-сосудистых событий и смерти при лечении АГ антагонистами кальция в сравнении с диуретиками или β-адреноблокаторами. При этом было отмечено отсутствие достовер-

ных различий по влиянию этих классов гипотензивных средств на снижение частоты развития инсультов, ИБС, ХСН, сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [5].

Аналогичный результат был получен в мета-анализе исследований STOP-2, UKPDS-HDS и SAPPH (всего 16 161 пациентов с АГ) при сопоставлении ингибиторов АПФ с диуретиками или β-адреноблокаторами по влиянию на снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий и смерти [5].

Одинаковое влияние антагонистов кальция и β-адреноблокаторов на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни при АГ было продемонстрировано и в других исследованиях. Так, гидрофильный β-адреноблокатор короткого действия атенолол в исследовании ASCOT не уступил мощному антагонисту кальция длительного действия амлодипину по влиянию на комбинированную первичную конечную точку (нефатальный ИМ плюс смерть от ИБС) у больных АГ с тремя и более факторами риска ИБС [6]. При этом важно подчеркнуть, что все преимущества амлодипина, отмеченные в этом исследовании, базируются лишь на вторичных точках.

Кроме того, преимущества терапии амлодипином по снижению инсульта и сердечно-сосудистой смертности были представлены в виде относительных величин, в то же время, по мнению самих авторов исследования, абсолютное снижение риска – «явно небольшое» (около 1 %), а число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одной смерти, – около 650. В общей популяции их количество, по мнению авторов, будет в два раза большим.

Наконец, немаловажным обстоятельством является и то, что сравниваемые группы в этом исследовании в исходном состоянии достоверно различались по уровню АД на 2,7 мм рт. ст., что объясняет значительную часть преимуществ амлодипина (через три месяца после начала терапии разница в уровне АД составила 5,9 мм рт. ст.).

В исследовании INVEST у пациентов с АГ и ИБС (средний возраст – 65 лет) атенолол также не уступил другому пролонгированному антагонисту кальция верапамилу СР по влиянию на первичные (общая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и вторичные точки (сердечно-сосудистая смерть, повторные госпитализации) [7]. В этом исследовании целевые уровни АД были достигнуты более чем у 70 % пациентов благодаря комбинированной терапии в адекватных дозах. Было показано, что комбинация верапамила СР и трандолаприла эквивалентна комбинации атенолола с гипотиазидом.

Вместе с тем, в 2004 г. появились первые сомнения в целесообразности применения при АГ широко используемого водорастворимого β-адреноблокатора короткого действия атенолола. В частности, в исследовании B. Carlberg и соавт. [8] был проведён мета-анализ 9 крупных рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности атенолола при АГ по сравнению с плацебо (4 исследования, данные 6825 больных, средний срок наблюдения 4,6 лет) и по сравнению с другими гипотензивными препаратами (5 исследований, данные 17 671 больных, средний срок наблюдения 4,6 лет). Было показано, что при монотерапии атенолол, в отличие от плацебо, несколько снижает риск мозговых инсультов, но, несмотря на отчётливую гипотензивную эффективность, не влияет на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и риск развития ИМ. При сравнении атенолола с антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами

Небилет

Небиволол, 5 мг № 14

2,5—5 мг 1 раз в сутки

П № 011417 / 01 от 26.10.04

**Новые
возможности
в лечении**

<http://www.berlin-chemie.ru>

- ✦ **Уникальный двойной механизм действия**
- ✦ **Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия**
- ✦ **Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект**
- ✦ **Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

к рецепторам ангиотензина II не выявлено различий в степени снижения АД, однако терапия атенололом сопровождалась достоверно большим риском мозговых инсультов (на 30 %) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (на 16 %), а также более высоким риском общей смертности (на 13 %). Среди возможных причин этого явления авторы называют гидрофильность атенолола, его незначительное влияние на гипертрофию миокарда как важный фактор риска и отсутствие влияния на эндотелиальную дисфункцию. Делая заключение о нецелесообразности использования атенолола в качестве средства первого выбора в лечении АГ, авторы подчёркивают, что эти рекомендации не следует распространять на все β -адреноблокаторы. Кроме того, в этом исследовании был сделан вполне обоснованный вывод о некорректности использования атенолола в качестве β -адреноблокатора сравнения при сопоставлении с другими антигипертензивными средствами.

В 2005 г. те же авторы опубликовали результаты другого мета-анализа [9], включающего 14 рандомизированных контролируемых исследований (98 219 пациентов), в котором сравнивалась эффективность и безопасность различных β -блокаторов с плацебо и другими антигипертензивными препаратами у больных с первичной АГ. Однако в 11 из этих исследований в качестве препарата сравнения использовался атенолол, а в остальных – неселективные β -блокаторы короткого действия, относящиеся к первой генерации (пропранолол и окспренолол). И лишь в одном из 14 исследований (НАРРНУ) использовался метопролол короткого действия – тартрат (1647 пациентов) или пролонгированный – сукцинат (1625 больных). Однако в этом же исследовании у 1604 пациентов в качестве β -блокатора сравнения использовался и гидрофильный атенолол [10].

Дополнительно авторы проанализировали три группы исследований (35 598 пациентов). В первой группе применялся не атенолол, а другие неселективные β -блокаторы первой генерации (пропранолол, окспренолол, пиндолол), во второй применялся и атенолол, и другие неселективные β -блокаторы короткого действия из первой генерации, в третьей – только атенолол.

Таким образом, абсолютное большинство пациентов, рандомизированных к приёму β -блокаторов, получали гидрофильный β -блокатор короткого действия атенолол. Кроме того, в этом анализе суммировались исследования у молодых и пожилых пациентов с первичной АГ, что представляется некорректным в силу разных патофизиологических механизмов развития АГ и различной эффективности препаратов по вторичной профилактике в зависимости от возраста.

В результате было показано, что при использовании β -блокаторов риск развития мозгового инсульта был на 16 % выше, нежели при лечении диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, антагонистами рецепторов ангиотензина II. Но при этом отмечена выраженная гетерогенность полученных данных ($p = 0,02$), что ставит под сомнение полученный результат.

В то же время различий в частоте развития ИМ и общей смертности не выявлено, а анализ этих точек не выявил гетерогенности данных ($p = 0,2$), что свидетельствует о достоверности полученных в этой части мета-анализа результатов. Тем не менее авторы пришли к заключению, что β -блокаторы не могут быть использованы в качестве препаратов первой линии у больных АГ. Этот вывод представляется более чем странным, поскольку эти же исследователи в 2004 г. на страницах журнала Lancet призывали не экстраполировать тезис

о нецелесообразности использования атенолола в качестве средства первого выбора в лечении АГ на весь класс β -адреноблокаторов.

В конце 2005 г. «масла в огонь» дискуссии о роли β -блокаторов в лечении АГ добавила публикация в том же журнале D. Beevers из госпиталя Бирмингемского университета под эмоциональным названием «Бета-блокаторы при артериальной гипертензии: конец эры?» [11]. В этом мета-анализе также обращают на себя внимание некоторые «вольности» в интерпретации проведённых исследований, в которых использовались те же β -блокаторы первой генерации (неселективные пропранолол, окспренолол и пиндолол) и гидрофильный β -блокатор атенолол. При этом данные по высоколипophilному метопрололу (тартрат и сукцинат в совокупности) суммировались с результатами, полученными при использовании вышеперечисленных короткодействующих β -блокаторов первой генерации и атенолола (HAPPNY, STOP и STOP-2). Именно поэтому вывод об окончании эры β -блокаторов в лечении АГ, прозвучавший в этом исследовании, представляется, по меньшей мере, некорректным, поскольку он базируется на результатах, полученных при использовании неселективных β -блокаторов короткого действия либо β -блокаторов с внутренней симпатической активностью, а также гидрофильного атенолола.

Тем не менее, в Великобритании в июне 2006 г. были опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению АГ, в которых β -адреноблокаторы отнесены лишь к четвёртой линии антигипертензивных средств [12].

Однако в Канадской образовательной программе по АГ, опубликованной в 2006 г. в виде рекомендаций по диагностике и лечению АГ, β -адреноблокаторы представлены как препараты первой линии (наряду с тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ, АРА и антагонистами кальция) [13]. Причём в качестве препарата первого выбора они не рекомендуются лишь пациентам старше 60 лет.

Появление третьей генерации суперселективных и метаболически нейтральных β -блокаторов с периферическим вазодилатирующим эффектом и минимальным влиянием на бронхиальную проходимость (небиволол, карведилол) существенно уменьшило перечень противопоказаний и ограничений к их использованию при АГ [14]. Один из них – небиволол – является модулятором синтеза оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, обеспечивающего последующую физиологическую вазодилатацию. Необходимо отметить, что небиволол увеличивает продукцию NO не только крупными (ёмкостными), но и мелкими (резистивными) артериями при участии кальций-зависимого механизма [15]. Недавно был высказан ряд новых пред-

положений относительно механизмов действия небиволола. Так, в экспериментальном исследовании в коронарных микрососудах были идентифицированы β_3 -адренорецепторы, при активации которых происходила эндотелий-зависимая и NO-зависимая вазодилатация. При этом были отмечены косвенные свидетельства того, что небиволол влияет именно на эти рецепторы, поскольку он действительно расширял коронарные микрососуды. Этот эффект зависел от функциональной способности эндотелия и активности NO-синтетазы и не устранялся при блокаде β_1 - и β_2 -адренорецепторов. Более того, назначение небиволола стимулировало неоангиогенез [16].

В другом исследовании было показано, что эндотелий-зависимый вазодилатирующий ответ сосудов на небиволол частично обусловлен его дополнительным взаимодействием с эстрогеновыми рецепторами, предназначенными для другого мощного вазодилатора эстрадиола, реализующего через них свой быстрый сосудорасширяющий эффект [17].

Впервые было продемонстрировано благоприятное воздействие небиволола на эндотелий почечных клубочков и расширение клубочковых капилляров, связанное с высвобождением NO за счёт снижения внеклеточного уровня АТФ с последующей стимуляцией P2Y-пуриновых рецепторов [18].

Отличие от других β -адреноблокаторов небиволол ингибирует пролиферацию гладкомышечных эндотелиальных клеток коронарных артерий и способствует умеренному апоптозу клеток. Более того, небиволол снижает секрецию мощного вазоконстриктора эндотелина-1 эндотелиальными клетками коронарных артерий, что открывает новые горизонты для использования данного препарата в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [19].

В другом крупномасштабном многоцентровом исследовании (6376 больных с АГ) оценивалась эффективность небиволола у пациентов с АГ в возрасте более 65 лет [20]. Через 6 недель монотерапии этим суперселективным β -адреноблокатором в дозе 2,5–5 мг/сут было отмечено снижение систолического АД в среднем на 29 мм рт. ст., диастолического АД – на 16 мм рт. ст., ЧСС – на 11 уд/мин. Небиволол продемонстрировал также благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен. На фоне терапии произошло снижение уровня триглицеридов (ТГ) на 13 %, общего холестерина (ОХС) – на 8 %, причём у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом это снижение было ещё более впечатляющим: ТГ – на 18 %, ОХС – на 9 %, а снижение уровня глюкозы натощак – на 16 %.

В исследовании М.Г. Глезер и соавт. [21] было проведено сравнение небиволола с бисопрололом у больных АГ 1–2 степени. Несмотря на то что степень снижения АД была одинаковой для обоих пре-

Информация о препарате

НЕБИЛЕТ (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)

Небиволол
Таблетки 5 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в сочетании с другими гипотензивными средствами), ИБС.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в одно и то же время суток, не разжёвывая, запивая достаточным количеством воды, во время или после еды – по 5 мг один раз в сутки. Больным с почечной недостаточностью или пациентам старше 65 лет – 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд./мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла; АВ-блокада II–III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нарушение периферического кровообращения, синоатриальная блокада, тяжёлые нарушения функции печени, бронхиальная астма, детский возраст.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

паратов, небиволол приводил к более выраженному снижению скорости утреннего подъёма АД. Оба препарата достоверно снижали массу миокарда левого желудочка к 6-му месяцу терапии, но уменьшение толщины интимы-медии в сонной и плечевой артериях и повышение степени эндотелий-зависимой дилатации было зарегистрировано только в группе пациентов, получавших небиволол.

В другом исследовании оценивали влияние небиволола и бисопролола на величину такого важного для пациентов с АГ показателя, как общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Оба препарата в одинаковой степени снижали уровень систолического и диастолического АД, однако ОПСС достоверно снижалось только в группе небиволола [22].

Резюмируя вышеприведённые данные, можно заключить, что β-адреноблокаторы по-прежнему являются одним из основных классов антигипертензивных средств, поскольку абсолютно большая часть исследований, продемонстрировавших у больных с АГ недостаточную их эффективность по влиянию на прогноз, выполнена с использованием атенолола. Кроме того, в настоящее время нет никаких доказательств, свидетельствующих о наличии класс-эффекта β-адреноблокаторов при АГ.

Несомненно, необходимы дальнейшие исследования третьей генерации β-адреноблокаторов, но уже сейчас можно констатировать, что небиволол является высокоэффективным антигипертензивным препаратом у больных АГ с поражением органов-мишеней и тяжёлой сопутствующей патологией.

Литература

1. Lawes C.M., Bennet D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews // *Stroke* 2004; 35: 776–85.
2. Rasbid P., Leonardi-Bee J., Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review // *Stroke* 2003; 34: 2741–8.
3. Выдержка из приказа министерства здравоохранения РФ от 24.01.2003 № 4.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004. № 4. С. 90–8.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet*. 2000; 356: 1955–1964.

6. Dahlof D., Sever P.S., Poulter N.R. et al. for ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial // *Lancet* 2005; 366: 895–906.

7. Pepine C.J., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // *JAMA*. 2003; 290:2805–2816.

8. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // *Lancet*, 2004; 364:1684–9.

9. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*, 2005; 366: 1545–2.10. Wilhelmssen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-Blockers Versus Diuretics in Hypertensive Men: Main Results from the HAPPY Trial // *Journal of Hypertension* 1987; 5: 561–72.

11. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? // *Lancet*, 2005; 366: 1510–2.

12. New BHS-NICE Hypertension Guidelines (June 2006). Prescription guidelines in cardiology. Editions Frison-Roche, 2006.

13. CHEP Recommendations for the Management of Hypertension 2006.

14. Matthys H., Giehelhaus V., Von Fallois J. Nebivolol (nebilet) a beta-blocker of the third generation – also fore patients with obstructive lung diseases? // *Z Cardiol* 2001; 90 (10): 760–5.

15. Maffei A., Vecchione C., Aretini A. et al. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites // *Am J Hypertens* 2006; 19(6): 579–86.

16. Dessy C., Salliez J., Gbisdal P. et al. Endothelial beta-3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol // *Circulation* 2005; 112 (8): 1198–205.

17. Garhan H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium – related mechanism of therapeutic vasorelaxation // *Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43 (5): 638–44.

18. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Szczepanska-Konkel M. et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action // *Circulation* 2003; 107 (21): 2747–52.

19. Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells // *Cardiovasc Res* 2001; 49 (20): 430–9.

20. Von Fallois J., Faulhaber H.D. Nebivolol – a beta-blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study // *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90 (11): 435–41.

21. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж., Соболев К.Э. Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертензией // *Кардиоваск.тер. и проф.* 2004. № 3 (5). С. 43–50.

22. Brett S.E., Forte P., Chowienczyk P.J. et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systematic vascular resistance in patients with essential hypertension // *Clin Drug Invest* 2002; 22 (6): 355–9.

Надо бросать курить!

В Норвегии было проведено длительное проспективное когортное исследование (срок наблюдения – 21,2 года) с участием 50 тысяч курильщиков, которое установило, что смертность от всех причин, включая кардиоваскулярные заболевания, не имеет различий у заядлых курильщиков и тех, которые

уменьшили количество выкуриваемых сигарет более чем в два раза и поддерживали этот уровень во время исследования. Не было установлено статистически значимого различия и в частоте возникновения рака лёгких. Этим исследованием подтверждается, что только полный отказ от курения может способствовать уменьшению смертности.

medi-info.ru