

Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии – наступило ли время забвения?

А.О. Конради. НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме

В последние два года широко дискутируется вопрос о целесообразности применения бета-блокаторов в качестве первой линии терапии артериальной гипертензии. Однако аргументы в пользу отказа от широкого использования β -блокаторов получены в основном при применении относительно старых препаратов с большим количеством негативных эффектов, в частности атенолола. Ряд более селективных и современных препаратов, например бетаксолол, не обладают ни отрицательными метаболическими эффектами, ни большинством побочных эффектов терапии β -блокаторами. Это не позволяет экстраполировать результаты клинических исследований, выполненных с использованием атенолола, на весь класс β -блокаторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-блокаторы, бетаксолол.

Beta-blockers in hypertension treatment – did the time of farewell come?

A.O. Konrady. Almazov Research Institute of Cardiology, St.Petersburg

Resume

During the last two years the issue of use of beta-blockers in first line hypertension therapy is debated. Besides, evidence for refuse from wide of these agents is obtained from trials, testing relatively old agents such as atenolol with a number of negative metabolic effects. At the same time, newer representatives of beta-blockers with high selectivity, for example betaxolol do not produce such adverse effects. This can indicate that the data obtained on atenolol cannot be extrapolated on the whole drug class.

Key words: hypertension, beta-blockers, betaxolol

Введение

Наиболее принципиальным вопросом, который начал дискутироваться в кардиологии в 2005 и начале 2006 года, стало применение β -адреноблокаторов в качестве первой линии терапии артериальной гипертензии (АГ). В течение нескольких десятилетий, казалось бы, позиция этих препаратов была незыблемой. Все вновь внедряемые антигипертензивные средства сопоставлялись по своей эффективности в плане профилактики различного рода осложнений с так называемыми «старыми» препаратами, а именно с β -блокаторами и диуретиками. При этом атенолол длительное время оставался своеобразным «золотым стандартом» в лечении АГ, и многие современные исследования использовали его в качестве препарата сравнения. Достаточно вспомнить, что именно атенолол использовался в таких исследованиях как ELSA, USPDs, ASCOT, результаты которых сформировали многие современные представления об оптимальном лечении АГ [1-3]. Необходимо отметить, что в ряде случаев выводы, полученные в этих исследованиях, не только не опровергали целесообразность использования бета-блокаторов в терапии АГ, но еще более подтверждали это представление.

Тем не менее, уже в начале 80-х годов стало известно о негативных метаболических последствиях длительного приема бета-блокаторов. Безусловно, в то время речь

шла о первых представителях данной группы препаратов, не обладающих высокой селективностью и какими-либо дополнительными свойствами. В 1992 году уже был опубликован метаанализ Litchel [4], в котором было показано повышение инсулинорезистентности (ИР) на фоне терапии пропранололом, атенололом, пиндололом. Однако позитивные эффекты назначения β -блокаторов для профилактики инсультов, инфарктов и других осложнений АГ были неоспоримы, даже у пациентов с сахарным диабетом, а клиническое и прогностическое значение негативных метаболических эффектов оставалось неизвестным. Поэтому применение β -блокаторов, даже у лиц с метаболическими расстройствами, не ограничивалось ни в одной из международных рекомендаций. Более того, их использование, наряду с тиазидовыми диуретиками, до недавнего времени рекомендовалось в качестве первой линии терапии несложной АГ, в том числе и в рекомендациях ВНОК 2001 года [5].

Возможно, что столь широкое использование бета-блокаторов в клинических исследованиях по АГ, в первую очередь атенолола, и стало одной из причин того, что многие эксперты считают сегодня необходимым исключить β -блокаторы из списка препаратов первой линии в лечении АГ, сыграв столь «роковую» роль в их судьбе. 2005 год, особенно после опубликования резуль-

татов исследования ASCOT стал в определенной степени переломным в отношении экспертов к β -блокаторам, особенно атенололу [3]. Ставший сенсационным мета-анализ группы Lindholm LH [6] уже в заголовке публикации поставил вопрос о том, следует ли по-прежнему использовать β -блокаторы в лечении первичной АГ. В этот анализ вошло 13 рандомизированных исследований ($n=105\,951$) по сравнению β -блокаторов с активной терапией другими препаратами и 7 плацебо-контролируемых исследований ($n=27\,433$). Основные его результаты заключались в том, что было показано повышение относительного риска инсульта на 16% по сравнению с применением других препаратов. При этом при сравнении с плацебо β -блокаторы обеспечивают снижение риска инсульта лишь на 19% и не обеспечивают снижения риска ИМ. Далее в 2006 году такие признанные эксперты как Norman Kaplan и Lionell Opie LN [7] еще раз выносят на повестку вопрос о негативных метаболических эффектах β -блокаторов и целесообразности их дальнейшего широкого применения в лечении гипертензии.

Однако анализ всех данных, которые послужили основой для подобных заключений, требует выделить ряд принципиально важных моментов, которые не позволяют нам сегодня распространять сделанные выводы на все β -адреноблокаторы. Было бы чрезвычайно поспешным и нелогичным отказаться от применения всего класса препаратов, опираясь на данные исследований, которые получены в основном при применении относительно старых препаратов, действительно обладающих рядом негативных свойств.

Современный арсенал β -блокаторов включает большой выбор препаратов, которые существенно различаются по длительности эффекта, селективности в отношении β -рецепторов, липофильности и другим фармакологическим характеристикам. В частности, ряд современных β -блокаторов существенно превосходит атенолол и даже метопролол по степени селективности, например бетаксолол, что делает вероятность развития негативных метаболических последствий при их применении меньше, а также снижает возможности побочных эффектов, в частности бронхоспазма. Хорошо известно, что селективность β -блокаторов является дозозависимой и при применении большинства препаратов в больших дозах исчезает. Для бетаксолола было показано, что β_1 -селективность сохраняется даже при применении высоких, не применяемых на практике доз препарата (80 мг/сут) [8 Irvine NA, 1990].

Поскольку одним из основных аргументов противников β -блокаторов является их негативное влияние на метаболические параметры, то неизменно встает вопрос о том, все ли β -блокаторы обладают негативными метаболическими эффектами? К стандартным негативным метаболическим эффектам β -блокаторов относят повышение уровня триглицеридов, снижение ЛПВП, усугубление инсулинорезистентности, прибавку массы тела и повышение риска развития сахарного диабета. Следует отметить, что все эти эффекты показаны лишь для таких препаратов как пропранолол, атенолол, в ряде случаев – метопролол. В то же время в последние годы публикуется большое количество исследований, пока-

зывающих, что высокоселективные β -блокаторы (бетаксолол, бисопролол) и β -блокаторы с дополнительными свойствами (карведилол, небиволол) не оказывают неблагоприятного воздействия на углеводный и липидный обмен. Еще в 1985 году на большой популяции пациентов было продемонстрировано, что применение бетаксолола в течение 6 месяцев не вызывает изменений в уровне глюкозы, триглицеридов и липидного профиля (Таблица 1) [9]. Отсутствие негативных метаболических эффектов было подтверждено в исследовании у постменопаузальных женщин [10], проведенном в России. Терапия бетаксололом в дозе 20 мг не приводила к существенным изменениям липидного спектра и не ухудшала толерантности к глюкозе.

Таблица 1

**ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
НА ПРОТЯЖЕНИИ 6 МЕСЯЦЕВ
ТЕРАПИИ БЕТАКСОЛОЛОМ (N=4685) [9]**

Параметр	Исходно	Через 6 месяцев
Глюкоза, ммоль/л	5,67 $\pm$ 0,16	5,56 $\pm$ 0,16
О.Холестерин, ммоль/л	6,43 $\pm$ 0,26	6,32 $\pm$ 0,21
ЛПВП, ммоль/л	1,31 $\pm$ 0,21	1,33 $\pm$ 0,24
Триглицериды, ммоль/л	1,56 $\pm$ 0,12	1,62 $\pm$ 0,13

К числу возможных нежелательных последствий применения β -блокаторов в последние годы относят также нарастание уровня апо-В липопротеина и, соответственно, снижение апо-А. При применении бетаксолола не отмечено изменения уровня аполипопротеинов в дозе от 10 до 60 мг в сутки [11]. Еще в одном исследовании не было отмечено никаких изменений в липидном спектре у больных с ожирением [12].

На фоне назначения бетаксолола не отмечено изменения уровня глюкозы и инсулина во время индуцируемой гипергликемии, а также времени восстановления концентрации глюкозы после гипогликемии [13]. Толерантность к глюкозе у больных артериальной гипертензией на фоне лечения бетаксололом также не изменялась [13]. Более того, у здоровых лиц проводилась оценка уровня инсулина натощак и после еды на фоне одновременного назначения бетаксолола с метформином и глибенкламидом и было показано отсутствие изменений инсулинемии [14]. В сравнении с надололом 20 мг бетаксолола не оказывали влияния на уровень глюкозы на фоне физической нагрузки [15].

Таким образом, можно считать доказанным, что влияние β -блокаторов на показатели углеводного и липидного обмена существенно различается у конкретных лекарственных препаратов. В то же время нет ни одного исследования, которое показало бы нарастание инсулинорезистентности или повышение риска развития сахарного диабета на фоне применения высокоселективных β -блокаторов. В связи с этим нет никаких доказанных оснований вводить какие-либо ограничения при их ис-

пользовании у больных с артериальной гипертензией, по крайней мере с точки зрения метаболических последствий. Несмотря на в целом критичное отношение к β -блокаторам, в своем анализе N. Kaplan также акцентирует внимание, что более новые препараты лишены негативных метаболических эффектов и поэтому не могут рассматриваться в одном контексте со «старыми» [7].

Традиционно считается, что назначение по крайней мере неселективных β -блокаторов нежелательно у больных, получающих инсулинотерапию, поскольку они могут блокировать проявления гипогликемий. Однако, ряд исследований показывает, что селективные препараты в этом отношении более безопасны. Так, применение бетаксолола практически не влияет на вызванную введением инсулина в большой дозе тахикардию [16].

Еще одним важнейшим свойством β -блокаторов, которое имеет отношение не только к успешному контролю АД, но и отдаленному прогнозу пациентов, является длительность действия. Краеугольным камнем современной антигипертензивной терапии является применение препаратов длительного действия, которые обеспечивают равномерное и плавное снижение АД в течение 24 и более часов. Применение длительнодействующих препаратов преследует ряд взаимосвязанных задач. С одной стороны, равномерный антигипертензивный эффект и снижение вариабельности АД в течение суток чрезвычайно важно для органопротективного действия препаратов. Такой подход к терапии обеспечивает не только оптимальную коррекцию поражений органов-мишеней, таких как гипертрофию левого желудочка, изменения в крупных артериях, но и профилактику сердечно-сосудистых катастроф. Отчасти это связано с сохраняющимся антигипертензивным эффектом в последние 6 часов междозового интервала (ранние предутренние и утренние часы – период, в который наблюдается максимальное нарастание вероятности таких осложнений как инсульт и инфаркт миокарда). Среди бета-блокаторов одним из препаратов столь длительного действия является бетаксолол, действие которого сохраняется более 24 часов. Длительный эффект позволяет обеспечить отсутствие значимого повышения АД при случайном пропуске дозы. В двойном слепом рандомизированном исследовании [17] оценивали эффективность бетаксолола и атенолола у больных с артериальной гипертонией и безопасность этих препаратов в условиях, воспроизводящих пропуск ежедневного приема препаратов. За 6 недель лечения оба препарата продемонстрировали достаточную гипотензивную эффективность – в группе бетаксолола целевое АД было достигнуто у 87% больных, в группе атенолола – у 82%. Частота побочных эффектов также не различалась. На 6 неделе лечения в течение 2 суток прием исследуемых препаратов заменялся приемом плацебо. Контроль остаточного эффекта терапии проводился на 2 сутки пропуска препарата с помощью суточного мониторирования артериального давления. Оказалось, что АД и ЧСС в группе бетаксолола при таком искусственном пропуске очередной дозы были достоверно меньше по сравнению с группой атенолола. Таким образом, бетаксолол, за счет своего продолжительного эффекта, более безопасен у больных с недостаточной приверженностью к лечению [Johnson BF, 1994]. Более того, возможность однократного приема препара-

тов в течение суток сама по себе приводит к существенному повышению приверженности к лечению. Так, при приверженности к терапии повышается в 10 раз при сравнении однократного приема (24 ± 6 часов) и двукратного приема (12 ± 3 часа) антигипертензивных препаратов [18]. Если принять во внимание, что по современным представлениям плохая приверженность к лечению является основной причиной недостаточного контроля АД у большинства пациентов [19], то применение препаратов 24-часового действия становится не просто предпочтительным, а единственным эффективным подходом к решению этой проблемы.

Стабильность антигипертензивного эффекта обеспечивается с точки зрения фармакокинетики поддержанием стабильной концентрации лекарственного препарата в крови. При сравнении вариабельности плазменной концентрации бетаксолола, применяемого в дозе 10 мг/сут и атенолола в дозе 50 мг/сут, оказалось, что вариабельность концентрации атенолола на протяжении суток в 3 раза выше вариабельности концентрации бетаксолола [20]. Такие фармакокинетические характеристики бетаксолола (Локрепа) позволяют избежать колебаний концентрации лекарства в крови, что обеспечивает гемодинамическую стабильность и снижает вероятность синдрома отмены.

Недавно было доказано уменьшение суточной вариабельности АД на фоне применения бетаксолола, что также существенно для органопротективного действия препарата [21]. Вариабельность диастолического АД снижалась более существенно у женщин (9.9 versus 13.1 , соответственно, $p < 0.002$), систолического АД у всех пациентов (13.0 versus 15.1). Кроме этого, отмечен оптимальный показатель «индекса сглаживания» по данным СМАД, также несколько более высокий у женщин ($1.0/0.74$ versus $0.64/0.61$). Следует отметить, что получены также и клинические данные в отношении повышения вариабельности ритма сердца на фоне терапии бетаксололом, одного из важнейших маркеров негативно-го прогноза, в том числе аритмий [22].

Органопротективные свойства бета-блокаторов также могут существенно различаться при применении различных препаратов. Так, те исследования, где была показана их меньшая эффективность в отношении уменьшения выраженности ГЛЖ, в частности исследование LIFE [1], опять же основывались на применении атенолола. В то же время более современные бета-блокаторы в этом аспекте изучены недостаточно. Экспериментальные данные сегодня свидетельствуют о существенном обратном развитии сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне применения бетаксолола [23]. Более того, показано, что назначение бетаксолола может сопровождаться повышением синтеза оксида азота в эндотелии и снижением концентрации адгезионных молекул, что говорит о позитивном влиянии на эндотелиальную функцию – эффекте, ранее считавшимся специфичным лишь для небиволола [23].

Таким образом, сегодня можно констатировать, что при том развитии фармакологии антигипертензивных средств, в частности бета-адреноблокаторов, становится невозможным делать выводы о положительных и отрицательных моментах применения всего класса лекар-

ственных средств, экстраполируя на него данные, полученные при применении лишь отдельных, не самых удачных представителей класса. Так, нет никаких оснований ставить под сомнение возможность и целесообразность использования высокоселективных бета-блокаторов, в частности бетаксолола, в качестве терапии первой линии артериальной гипертензии, тогда как широкое применение атенолола действительно может быть пересмотрено.

Литература

1. Lindholm LH, Ibsen T, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359:1004-1010.
2. Zanchetti A, Bond G, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 422?2427.
3. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
4. Lithell H., Pollare T., Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Press.* 1992; 1:92-101.
5. Рекомендации по профилактике, диагностики и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2001 том 7. приложение 1.
6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005 366: 1545-53.
7. Kaplan NK, Opie LN. Controversies in hypertension *The Lancet* 2006; 367:168-176
8. Irvine NA, Lipworth BJ, McDevitt DG A dose-ranging study to evaluate the beta-adrenoceptor selectivity of single doses of betaxolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1990 ;30:119-26
9. Djian, J Clinical evaluation of betaxolol as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients *Br J Clin Pharmacol* 1985;39:188-191.
10. Бытрова М.М., Бриттов А.Н., Горбунов Ю.М. с соавторами. Лечение артериальной гипертензии бетаксололом у женщин в постменопаузе. *Терапевтический архив.* 1999;71(6):67-69.
11. Jaillard J, Rouffy J, Sauvanet J et al/ Long-term influence of betaxolol on plasma lipids and lipoproteins. In Morselli et al. L.E.R.S. Monograph. New York, Raven Press; 1983; 221-231.
12. Van Os, Van Brummeneisen P, Woitteis AJJ. Betaxolol on obese hypertensive patients Long-term effects on blood pressure and serum lipids. *Neth J Med* 1991; 40:227-231.
13. Hamon P, Bellemine JP, Cressens JP et al. Responses metaboliques et endocriniennes a l'hyperglycemie et a l'hyperglycemie aigue chez le volontaire sain recevant du betaxolol. *J Am Med Assoc (French edn)* 1985 ; 10 Suppl. 99 : 37-40.
14. Davies I, Larribaut J, Thiercelin J et al. Betaxolol does not modify hypoglycemic actions on glibenclamide or metformine in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17:622P.
15. Brugmann U, Blassini R, Rudolph W et al. Comparative effects of long-acting beta-adrenergic receptor blockers with and without cardioselectivity: double-blind randomized cross-over and placebo-controlled study of betaxolol and nadolol. *Circulation* 1983; 68:Suppl III:406.
16. Kilborn JR, Morselli PL, Sauders J et al. The effects of new beta-blocker SL 75212 on the cardiovascular responses to insulin induced hypoglycemia in man. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8:409P.
17. Johnson BF, Whelton A. A Study Design for Comparing the Effects of Missing Daily Doses of Antihypertensive Drugs. *Am J Ther.* 1994;1:260-267
18. Lee JY, Kusek JW, Greene PG, et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 719-725.
19. Hosie J, Wiklund I. Managing hypertension in general practice: can we do better? *J Hum Hypertens* 1995; 9:S15-S18.
20. Kunka RL, Wong YY, Andersen RL, Haack DG Steady-state fluctuation and variability of betaxolol and atenolol plasma levels. *Ther Drug Monit.* 1989 Sep;11(5):523-7
21. Dabrowski R, Wozniak J, Kowalik I, Szwed H. Working women are better responders to beta-blocker monotherapy of mild hypertension than men. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2004; 24(4): 123-128.
22. Takase B, Abe Y, Nagata M et al. Effect of betaxolol hydrochloride on heart rate variability indices during exercise stress testing in patients with hypertension. *Biomed Pharmacother.* 2005 Oct;59 Suppl 1:S158-62
23. Kobayashi N, Yoshida K, Mita S. Betaxolol stimulates eNOS production associated with LOX-1 and VEGF in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2004 Jul;22(7):1397-402.