

Фиксированные комбинации на основе β -блокаторов в лечении артериальной гипертензии

О.А. Кисляк

Кафедра факультетской терапии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Использование β -блокаторов и фиксированных комбинаций на их основе при лечении артериальной гипертензии можно считать рациональным, особенно при наличии перенесенного инфаркта миокарда, стенокардии, других форм ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, сахарного диабета. Наиболее востребованными β -блокаторами при лечении артериальной гипертензии считаются бисопролол, карведилол и небиволол, в том числе при имеющихся относительных противопоказаниях, таких как метаболический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких. У пациентов пожилого возраста при наличии множественной сопутствующей патологии предпочтительным является назначение фиксированных комбинаций на основе бисопролола в связи с особенностями метаболизма.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -блокаторы, фиксированные комбинации.

Современные представления о выборе антигипертензивной терапии у пациентов с **артериальной гипертензией (АГ)** основаны на результатах многочисленных исследований высокой степени достоверности. Несмотря на то что основная польза от применения **антигипертензивных препаратов (АГП)** связана со снижением **артериального давления (АД)** и не зависит от выбора препарата, тем не менее существуют принципы назначения АГП, во многом обусловленные влиянием препаратов на конечные точки, их способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и осуществлять органопротекцию.

В действующих российских и европейских рекомендациях утверждается, что существует 5 классов основных АГП: диуретики (тиазидные, а также хлорталидон и индапамид), **β -блокаторы (ББ)**, **антагонис-**

ты кальция (АК), **ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)** и **блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)**. Все эти препараты доказали свою эффективность как при монотерапии, так и в комбинированной терапии АГ. Комбинированную терапию на начальном этапе лечения следует использовать у большинства пациентов, так как показаниями к ней являются не только высокая степень АГ, но и принадлежность пациента к группе высоко-/очень высокого риска (наличие трех и более факторов риска, поражение хотя бы одного органа-мишени, ассоциированные состояния, а также **сахарный диабет (СД)** и **метаболический синдром (МС)**). Кроме того, всё более востребованными оказываются фиксированные комбинации АГП. В Российских рекомендациях 2010 г. говорится, что для комбинированной терапии АГ могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов. Однако предпочтение следует отдавать

Контактная информация: Кисляк Оксана Андреевна, kisliakoa@mail.ru

Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций АГП*

ИАПФ + ТД	ИАПФ + АК	БРА + ТД	БРА + АК
• ХСН • Диабетическая и nondиабетическая нефропатия • МАУ • ГЛЖ • СД • МС • Пожилрой возраст • ИСАГ	• ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Дислипидемия • СД • МС • Пожилрой возраст • ИСАГ	• ХСН • Диабетическая и nondиабетическая нефропатия • МАУ • ГЛЖ • СД • МС • Пожилрой возраст • ИСАГ • Кашель при приеме ИАПФ	• ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Дислипидемия • СД • МС • Пожилрой возраст • ИСАГ • Кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	АК + ББ	ТД + ББ	
• ИСАГ • Пожилрой возраст • ИБС	• ИБС • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Тахикардии • ИСАГ • Пожилрой возраст • Беременность	• ХСН • Перенесенный ИМ • Тахикардии • Пожилрой возраст	

* По: Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.

Обозначения: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая АГ, МАУ – микроальбуминурия, ТД – тиазидный диуретик, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Примечание. АК – дигидропиридиновый АК.

фиксированным комбинациям АГП, содержащим два препарата в одной таблетке. Отказаться от назначения фиксированной комбинации АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как фиксированная комбинация АГП:

- всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов к лечению.

Как известно, наибольшим спектром показаний, подтвержденным рандомизированными исследованиями, обладают комбинации на основе блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ и БРА) (таблица).

Реже используются комбинации на основе ББ, а именно комбинации тиазидных диуретиков и ББ, а также комбинация АК и ББ. Следует, однако, отметить, что указанные комбинации, в том числе фиксированные, эффективны в отношении снижения АД и обладают полезными дополнительными эффектами при лечении пациентов с АГ и сопутствующими состояниями.

β-блокаторы в лечении АГ. В последние годы появилось несколько метаанализов, в которых ответ на вопрос, относятся ли ББ к

основным классам АГП, существенно различается. В коокрановском метаанализе 2012 г. утверждается, что ББ уступают некоторым классам АГП в определенных клинических ситуациях. Так, ББ уступают АК в отношении снижения общей смертности и частоты сердечно-сосудистых событий, но не уступают диуретикам и блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В то же время в известном метаанализе M.R. Law et al. 2009 г. приводятся данные о том, что ББ не только не уступают другим классам АГП, но и несколько превосходят их в отношении предотвращения коронарных событий у пациентов, перенесших **инфаркт миокарда (ИМ)**.

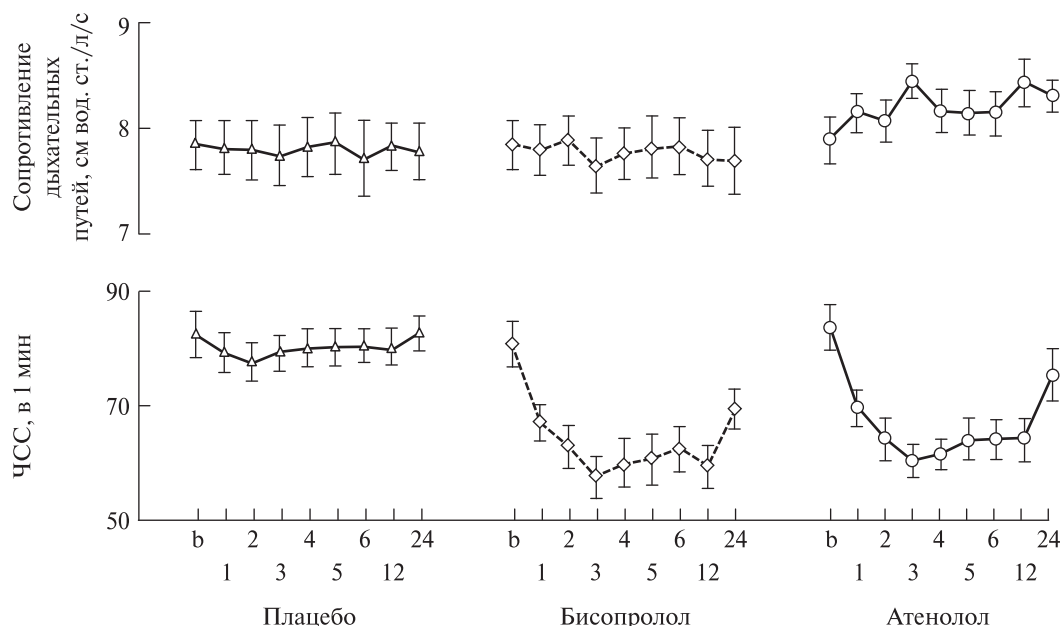
Артериальная гипертензия и МС. Важной проблемой, лимитирующей применение ББ у пациентов с АГ, считается наличие метаболических нарушений, так как имеются данные о том, что применение ББ повышает риск возникновения новых случаев СД. К относительным противопоказаниям применения ББ для лечения АГ относят МС и нарушение толерантности к глюкозе. В связи с этим считается, что без наличия специальных показаний пациентам с АГ и МС не рекомендуется назначать ББ, учитывая тот факт, что эти препараты негативно влияют на чувствительность к инсулину и углеводный и липидный обмен. В Рекомендациях РМОАГ и ВНОК 2010 г. говорится, что исключением являются небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат и карведилол, которые могут использоваться при лечении больных АГ и МС в составе комбинированной терапии. Что касается комбинаций ББ с другими препаратами, то общее мнение состоит в том, что у пациентов с АГ при наличии метаболических нарушений следует избегать назначения комбинации ББ и диуретика, так как оба препарата неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмен.

Из этого правила есть исключения, так, комбинация высокоселективного ББ бисопролола с низкой дозой **гидрохлоротиазида**

(ГХТ) 6,25 мг, являющейся метаболически нейтральной (Лодоз), исследовалась у пациентов с АГ по программе ЛОТОС. Результаты исследования ЛОТОС не только свидетельствовали о высокой эффективности препарата Лодоз у пациентов с АГ I и II степени, но и продемонстрировали, что при лечении препаратом Лодоз не отмечалось отрицательного влияния на показатели липидного профиля и углеводного обмена. Переносимость лечения фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ во всех дозах была хорошей. Побочные явления терапии наблюдались редко (у 4,1% пациентов), чаще носили преходящий характер и потребовали отмены лечения у 1,5% пациентов. При сравнении результатов биохимического анализа исходно и через 8 нед лечения не выявлено достоверной динамики уровня креатинина, глюкозы, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и калия в плазме крови. Однако наблюдалось уменьшение содержания общего холестерина (на $0,32 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,001$) и холестерина липопротеидов низкой плотности (на $0,23 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,001$).

Артериальная гипертензия и СД. Несмотря на то что препаратами первого выбора у пациентов с СД являются ИАПФ или БРА, их целесообразно комбинировать с АК, тиазидными диуретиками в низких дозах, высокоселективными ББ (бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения) или ББ с дополнительными свойствами (небиволол и карведилол). Поэтому у указанной категории пациентов возможно использование как фиксированной комбинации бисопролола с ГХТ (Лодоз), так и фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином (Конкор АМ).

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Одним из относительных противопоказаний к назначению ББ является ХОБЛ. Действительно, ББ могут оказывать неблагоприятное влияние на параметры функции внеш-



Влияние бисопролола 20 мг и атенолола 100 мг на сопротивление дыхательных путей и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с ИБС и ХОБЛ (по Dorow P. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1986. V. 31. № 2. P. 143). b — исходно, 1–24 — часы.

него дыхания, так как при их использовании может ухудшаться бронхиальная проходимость, что справедливо лишь для неселективных ББ и ББ с низкой селективностью. Имеется много публикаций, свидетельствующих о том, что высокоселективный ББ бисопролол (Конкор) в дозировках до 20 мг не вызывает увеличения сопротивления дыхательных путей, что делает его препаратом выбора для использования в составе фиксированных комбинаций у пациентов с АГ и/или **ишемической болезнью сердца (ИБС)** при наличии ХОБЛ (рисунок).

Артериальная гипертензия и ИБС. Артериальная гипертензия является одним из важнейших факторов риска развития ИМ, в связи с чем признается необходимость обязательного контроля АД у всех пациентов. Особое значение имеет контроль АД у пациентов с различными формами ИБС, в том числе у пациентов, перенесших ИМ. Хорошо известно, что ББ, а также ИАПФ

у больных с перенесенным ИМ снижают риск развития повторного ИМ и смерти. Что касается хронических форм ИБС, то в Рекомендациях РМОАГ и ВНОК 2010 г. говорится, что антигипертензивное лечение таким пациентам может проводиться с помощью разных классов препаратов. Уточняется, что использование комбинаций ИАПФ с АК, включая фиксированные, способствует оптимальной кардиопротекции и васкулярной протекции и оказывает антиангинальное (антиишемическое) действие.

В этой связи следует отметить, что еще одной комбинацией, получившей широкое распространение при лечении больных стенокардией, является комбинация ББ и АК. Эта комбинация применяется в основном для уменьшения количества приступов стенокардии при недостаточной эффективности ББ или АК. В серии плацебоконтролируемых исследований было показано, что эффективность комбинированной те-

рапии ББ и АК превышает эффективность ББ при назначении их в монотерапии. Таким образом, существует обоснование возможности применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (Конкор АМ) у пациентов с АГ и стенокардией. Данная фиксированная комбинация не только позволяет усилить антиангинальный и антигипертензивный эффекты, но и способствует улучшению переносимости лечения, так как существует мнение, что указанные препараты в комбинации противодействуют развитию побочных эффектов друг друга. Так, ББ предотвращают опосредованное барорецепторным рефлексом увеличение частоты сердечных сокращений, наблюдаемое во время блокады кальциевых каналов дигидропиридиновыми АК, а вазодилатация, вызываемая АК, может снижать неблагоприятное влияние ББ на периферические сосуды.

Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Артериальная гипертензия часто предшествует развитию ХСН, однако ХСН со сниженной систолической функцией часто приводит к снижению АД. Тем не менее в случаях сочетания АГ и ХСН рекомендуется терапия, которая включает препараты, в первую очередь имеющие показания по ХСН. К таким препаратам, безусловно, относятся ИАПФ, БРА при непереносимости ИАПФ, ББ и диуретики. Учитывая, что снижение АД при ХСН не является первоочередной задачей, рекомендуются дозировки, не позволяющие существенно снизить АД. В состав комбинированной терапии предпочтительно включать ББ, рекомендуемые при лечении ХСН (бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол), и диуретики.

Бисопролол в составе комбинированной терапии у пациентов пожилого возраста. Сочетание АГ с СД 2-го типа, МС, ХСН, ХОБЛ особенно характерно для пациентов пожилого возраста, зачастую страдающих многими заболеваниями и в связи с этим нуждающихся в терапии большим количе-

ством препаратов. Было показано, что пациенты старше 65 лет в 44–57% случаев принимают более 5 препаратов, а в 12% случаев — более 10. Прием такого количества препаратов снижает приверженность к лечению и может вызывать побочные эффекты, влияющие на смертность. Учитывая, что популяция пациентов пожилого возраста неуклонно увеличивается в индустриально развитых странах, проблемы, связанные с лечением таких пациентов, становятся всё более актуальными.

β-блокаторы являются важным компонентом фармакотерапии при всех сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при некоторых других состояниях. Бисопролол доказал свои преимущества как при АГ, так и при состояниях, которые могут наблюдаться у больных АГ (ИБС, СД 2-го типа, МС, ХСН, ХОБЛ). Применение фиксированных комбинаций на основе бисопролола (Лодоз, Конкор АМ) у этой категории пациентов можно считать обоснованным.

Имеется еще одно основание к тому, чтобы у пожилых пациентов, имеющих сочетанную патологию, использовать комбинации, в том числе фиксированные, именно на основе бисопролола. В настоящее время всё большее значение придается выбору препаратов исходя из принципов персонализированной медицины. Известно, что метаболизм большинства широко используемых ББ (метопролол, карведилол, небиволол) происходит при участии цитохрома P450 варианта 2D6 (CYP450 2D6). Известно, что CYP450 2D6 может быть различным по своим генетически детерминированным характеристикам метаболитатором, от “слабого” до “ультрабыстрого”. Так, CYP450 2D6 в виде “слабого” метаболитатора определяется у представителей европеоидной расы в 7% случаев, а в азиатской популяции — только в 1% случаев. “Ультрабыстрым” метаболитатором CYP450 2D6 является у 5% представителей европеоидной расы и у 20% представителей азиатской популяции. Это влияет в первую очередь на

метаболизм метопролола, так как при назначении его пациентам с характеристиками “слабого” метаболизатора концентрация метопролола может быть в 3 раза выше, а риск возникновения побочных эффектов увеличивается. Вместе с тем использование метопролола у пациентов с характеристиками “ультрабыстрого” метаболизатора, в том числе у больных, перенесших ИМ, может приводить к недостаточной эффективности данного ББ. Кроме того, существенным является тот факт, что при участии CYP450 2D6 осуществляется метаболизм таких препаратов, как нейролептики, трициклические антидепрессанты, пропafenон, амиодарон и др., что влияет на лекарственные взаимоотношения.

Помимо того, что бисопролол в отличие от других ББ метаболизируется лишь частично (примерно 50%), он имеет еще одну особенность. Его метаболизм осуществляется при участии CYP450 3A4. Несмотря на то что при участии CYP450 3A4 также метаболизируются многие препараты, установлено, что даже если пациент получает мощный ингибитор CYP450 3A4, это не оказывает значимого влияния на период полувыведения бисопролола.

В ряде исследований выявлено, что различные генотипы CYP450 2D6 оказывают существенное влияние на циркадные вариации блокады β -рецепторов при использовании метопролола, в то время как бисопролол демонстрирует относительно по-

стоянную блокаду β -рецепторов независимо от генотипа CYP450 2D6.

Учитывая тот факт, что у пациентов пожилого возраста стабильность концентрации препарата в плазме имеет особое значение, так как пожилые пациенты особенно чувствительны к изменениям концентрации, использование бисопролола, а также фиксированных комбинаций на его основе (Лодоз, Конкор АМ) является предпочтительным.

Заключение. Таким образом, ББ и фиксированные комбинации на их основе являются рациональными при лечении АГ, особенно при наличии таких сопутствующих состояний и заболеваний, как перенесенный ИМ, стенокардия, другие формы ИБС, ХСН, нарушения сердечного ритма, СД. Выбор ББ и их комбинации с диуретиками или АК зависит от наличия сопутствующих состояний. В подавляющем большинстве случаев для лечения АГ используются такие ББ, как бисопролол, карведилол и небиволол; их можно назначать даже при наличии относительных противопоказаний, таких как МС и ХОБЛ. У пациентов пожилого возраста, имеющих множественную сопутствующую патологию, предпочтительно использовать фиксированные комбинации на основе бисопролола в связи с особенностями метаболизма.

*С рекомендуемой литературой
вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Drugs Based on β -Blockers

O.A. Kislyak

β -blockers alone and fixed-dose combinations based on them are considered to be rational antihypertensive drugs, especially in patients with myocardial infarction, angina pectoris and other forms of ischemic heart disease, chronic heart failure, arrhythmias, diabetes mellitus. The most common β -blockers in the treatment of arterial hypertension are bisoprolol, carvedilol, and nebivolol. They also can be used in patients with relative contraindications (metabolic syndrome, chronic obstructive pulmonary disease). In elderly patients with multiple comorbidities fixed-dose combinations based on β -blockers are preferred due to metabolic features.

Key words: arterial hypertension, β -blockers, fixed-dose combination.