

И ВНОВЬ О БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. ЧТО ЖЕ РЕКОМЕНДОВАТЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ?

С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

И вновь о бета-адреноблокаторах при артериальной гипертензии. Что же рекомендовать практическому врачу?

С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

Анализируется роль бета-блокаторов (ББ) в лечении артериальной гипертензии с позиций доказательной медицины и международных клинических рекомендаций. Представлены данные последних мета-анализов, сравнивавших влияние ББ и других классов антигипертензивных препаратов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, доказательная медицина.

РФК 2009;1:83-86

Once again about beta-adrenoblockers in arterial hypertension. What should doctor recommend to the patient?

S.Y. Martsevich*

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Chair of Evidence Based Medicine, Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov,

The role of beta-blockers (BB) in arterial hypertension therapy is discussed from the evidence based medicine point of view and according to international guidelines. Data of the latest meta-analysis comparing effects of BB and other antihypertensive drugs on a probability of cardio-vascular complications are presented.

Key words: arterial hypertension, beta-adrenoblockers, evidence based medicine.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:83-86

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Введение

Бета-адреноблокаторы (ББ) – группа препаратов, использующихся в кардиологии более 40 лет для лечения самых различных заболеваний. Первым показанием к назначению ББ стала ишемическая болезнь сердца (ИБС). Первоначально их использовали только как препараты, обладающие антиангинальным действием, впоследствии стало ясно, что они способны оказывать намного более значимое действие – снижать вероятность осложнений ИБС, в первую очередь у больных, перенесших инфаркт миокарда. Довольно скоро после внедрения в клиническую практику ББ стали использовать и как антигипертензивные препараты, они неоднократно тестировались в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) по предупреждению осложнений артериальной гипертензии (АГ), оспаривая первенство, в первую очередь, с диуретиками [1-5]. Наконец, с конца 90-х годов стала очевидной еще одна сфера применения ББ: было доказано, что эти препараты (правда, не все, а лишь некоторые представители этой группы) способны улучшать (и весьма существенно) прогноз жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Иными словами, к концу 90-х годов XX века ББ вошли в арсенал клинициста практически при всех основных сердечно-сосудистых заболеваниях.

В настоящее время, когда появился ряд новых самых раз-

личных лекарственных препаратов, возникает вопрос, какова роль ББ, сохранили ли они свои позиции в лечении всех названных выше заболеваний, или появившиеся новые группы препаратов сделали ББ менее значимыми. Если говорить о лечении ИБС (во всех ее формах), то здесь роль ББ никак не изменилась и эти препараты являются обязательными для каждого больного, что четко отражено в современных международных и национальных клинических рекомендациях. То же самое можно сказать и о лечении хронической сердечной недостаточности – ББ необходимы каждому больному, если только нет противопоказаний к их назначению. Сложнее ответить на вопрос, сохранили ли свои позиции ББ при лечении АГ. Именно этому посвящена настоящая публикация.

Роль бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии

Как уже отмечалось, к концу 90-х годов XX века ББ рассматривались (наряду с диуретиками) как основная группа антигипертензивных препаратов (АГП), что было закреплено в соответствующих клинических рекомендациях. После этого ББ стали использоваться в РКИ как препараты сравнения. Первое «соревнование» с новыми АГП ББ не проиграли (исследование STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2) [6], последующие РКИ давали не-

однозначные в отношении ББ результаты. Однако с позиций доказательной медицины лишь в одном РКИ были выявлены явные преимущества нового АГП (антагониста рецепторов ангиотензина лозартана) перед ББ во влиянии на первичную конечную точку: в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) было показано, что ББ атенолол, вызывая такое же, как и лозартан, снижение АД, существенно уступал последнему во влиянии на вероятность осложнений АГ: сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта (комбинированная первичная конечная точка). При этом атенолол вызывал больше побочных действий, чем лозартан [7]. Следует отметить, однако, что исследование LIFE проводилось у селективной группы больных с четкими признаками гипертрофии левого желудочка и его результаты вряд ли могут быть распространены на всю популяцию больных АГ.

Убеждая в преимуществах новых АГП перед ББ, обычно вспоминают результаты исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm), в котором было показано, что длительная терапия, основанная на дигидропиридиновом антагонисте кальция амлодипине (с возможным добавлением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла), имеет преимущества в отношении влияния на осложнения АГ (в первую очередь, развития сахарного диабета) по сравнению с терапией, основанной на ББ (с возможным добавлением тиазидного диуретика) у всех пациентов с АГ [8]. Следует отметить, однако, что с позиций строгой доказательной медицины исследование ASCOT-BPLA нельзя трактовать как однозначное поражение ББ и диуретиков: во влиянии на первичную конечную точку (смерть от ишемической болезни сердца или развитие нефатального инфаркта миокарда) они достоверно не уступали препаратам сравнения, а все преимущества терапии амлодипином в комбинации с периндоприлом доказываются исходя из их влияния на вторичные конечные точки.

В других крупных РКИ, в которых изучались ББ (INVEST, NORDIL), они достоверно не отличались по влиянию на первичные конечные точки от сравниваемых с ними более новых АГП [9, 10].

Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии с точки зрения доказательной медицины: результаты мета-анализов

В последние годы был проведен целый ряд мета-анализов, обобщивших вклад разных АГП во влиянии на исходы АГ. Роль ББ в лечении АГ в них была оценена несколько по-разному.

В мета-анализ, выполненный коллективом исследователей-специалистов по лечению АГ (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration), были включены данные 29 РКИ (162 341 больной), в которых сравнивалась эффективность различных АГП как с плацебо, так и между собой.

Результаты этого мета-анализа однозначно продемонстрировали, что главным условием уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений является снижение уровня АД, выбор же препарата не имеет существенного значения [11]. ББ ничем не отличались от других групп АГП как по влиянию на общую смертность, так и по влиянию на отдельные сердечно-сосудистые осложнения, в том числе и мозговой инсульт. В этом анализе, правда, не оценивалось влияние препаратов на развитие новых случаев сахарного диабета.

Мета-анализ, выполненный учеными из Швеции и опубликованный в 2005 г. в том же журнале Lancet, был конкретно ориентирован на установление роли именно ББ в лечении АГ. В нем были использованы результаты 13 РКИ (105 951 больной). Оказалось, что ББ не отличаются от других АГП по влиянию на общую смертность и вероятность возникновения инфаркта миокарда, но при этом уступают другим АГП во влиянии на риск мозгового инсульта (хотя существенно превосходят при этом плацебо) [12].

С самого начала применения ББ в клинике было обращено внимание на возможность их неблагоприятного влияния на некоторые показатели метаболизма, в первую очередь на обмен глюкозы и обмен липидов. Эти данные получили подтверждение в ряде РКИ, в том числе упоминавшихся выше [7].

Проведенный мета-анализ (22 РКИ у 143 153 больных АГ без признаков сахарного диабета при включении в исследование) подтвердил, что ББ существенно уступают другим АГП и плацебо во влиянии на вероятность возникновения новых случаев сахарного диабета, однако превосходят при этом диуретики [13].

В 2008 г. были опубликованы результаты еще одного крупного мета-анализа (в него были включены данные 31 исследования, в которых участвовало более 190 000 больных), выполненного все тем же коллективом исследователей-специалистов по лечению АГ (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration), целью которого было сравнить действие различных групп АГП у больных АГ разного возраста [14]. В этом мета-анализе вновь не было выявлено различий во влиянии ББ и ИАПФ или антагонистов кальция на вероятность осложнений АГ как у пожилых больных (старше 65 лет), так и у больных более молодого возраста.

Наконец, в конце 2008 г. появился очередной мета-анализ, выполненный группой ученых под руководством F. Messerli, целью которого было оценить эффективность ББ в первичной профилактике сердечной недостаточности у больных АГ. В этот анализ были включены 12 РКИ, в которых участвовало 112 177 больных с АГ. В анализ включались только те РКИ, в которых отслеживались новые случаи развития сердечной недостаточности [15]. В этом мета-анализе было показано, что ББ не уступают другим группам АГП, но и не превосходят их в способности предупреждать развитие сердечной недостаточности. Еще раз был подтвержден известный вывод о том, что главным является снижение АД как такового. Анализ вторичных исходов показал, что ББ не отличаются от

других АГП по влиянию на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от инфаркта миокарда. Было выявлено, однако, что ББ увеличивают риск мозгового инсульта на 19% у пожилых больных. Именно последнее наблюдение дало повод авторам сделать вывод, что ББ не должны использоваться как препараты первой линии для предупреждения сердечной недостаточности.

Несмотря на внешнюю противоречивость заключений разных мета-анализов, оценивавших роль ББ в лечении АГ, выводы из них, с нашей точки зрения, в целом представляются достаточно однозначными. Во-первых, очевидно, что ББ так же положительно, как и другие АГП, влияют на показатели смертности, как общей, так и от сердечно-сосудистых осложнений. Во-вторых, ББ не уступают другим АГП по влиянию на вероятность развития ИБС и ее осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. В-третьих, столь же очевидно, что ББ уступают другим АГП в способности предупреждать новые случаи сахарного диабета. Менее ясен вопрос о роли ББ в предупреждении мозгового инсульта, особенно у пожилых больных.

Следует сказать и о том, что во все названные выше мета-анализы включались РКИ, в которых назначались ББ первого поколения. Причина этого проста: РКИ с ББ нового поколения у больных с АГ просто не проводились. Нет ни одного крупного РКИ, проведенного с ББ, имеющими дополнительные вазодилатирующие свойства (например, с карведилолом), а также с высокоселективными ББ (в первую очередь, с бисопрололом). Поэтому с позиций доказательной медицины просто невозможно ответить на вопрос, какова роль ББ второго поколения в лечении АГ. То, что разные ББ отличаются между собой как по влиянию на отдельные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, так и на отдаленные результаты лечения, говорят результаты немногочисленных РКИ, в которых сравнивали между собой разные ББ. Среди таких РКИ надо назвать, в первую очередь, исследование COMET (в котором сравнивали метопролол и карведилол у больных с хронической сердечной недостаточностью) и исследование GEMINI (в котором сравнивали эти же препараты у больных с сахарным диабетом).

Современные рекомендации о месте бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии

Возникает вопрос, как вести себя практическому врачу в отношении тактики применения ББ у больных с АГ. С одной стороны, нельзя не обращать внимания на данные доказательной медицины, свидетельствующие о меньшей эффективности и безопасности ББ у определенных категорий больных. С другой стороны, наличие в арсенале новых ББ, обладающих более выгодными свойствами по сравнению со старыми ББ, пусть и не имеющих доказанного действия в отношении долгосрочных результатов лечения, делает их весьма привлекательными для практического врача.

Ответ на это вопрос, с нашей точки зрения, достаточно

прост. Врач должен в максимальной степени следовать существующим клиническим рекомендациям, документам, составляющимся большими коллективами экспертов, в максимальной степени обобщающих как данные доказательной медицины (в первую очередь), так и (при их отсутствии) существующий клинический опыт. Если посмотреть на рекомендации по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, то в них отмечается, что главным принципом терапии должно быть достижение так называемых целевых цифр АД (с этим принципом соглашаются практически все) и что все современные группы АГП в целом при соблюдении этого условия одинаково влияют на исходы АГ [16].

В основе выбора конкретной группы АГП рекомендации видят дополнительные показания и противопоказания к их назначению. Такими дополнительными показаниями к назначению ББ в рекомендациях 2007 г. считается, в первую очередь, наличие ишемической болезни сердца, проявляющейся в виде стенокардии напряжения, или перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, различных видов тахикардий. В то же время рекомендации не советуют использовать ББ в качестве препаратов первой линии у больных, склонных к развитию сахарного диабета (т.е. больных с метаболическим синдромом и значительно выраженными отдельными его компонентами). Следует отметить, что ни в одних рекомендациях ББ не считаются противопоказанными при наличии сахарного диабета, поскольку существует ряд крупных РКИ, в которых ББ с самой лучшей стороны проявили себя при назначении таким больным [17, 18].

Необходимо отметить, что рекомендации за редким исключением не выделяют каких-то отдельных препаратов внутри класса: вопрос выбора конкретного лекарственного препарата остается исключительно за практическим врачом. В самом общем виде рекомендации отмечают лишь, что избранный препарат должен быть удобен для применения, обладать способностью поддерживать эффект в течение 24 ч, чтобы его можно было принимать 1 раз в день. Напомним, что далеко не все существующие ББ обладают такой способностью. Среди препаратов, которые можно назначать 1 раз в день, надо назвать бисопролол, небиволол, бетаксол, а также лекарственные формы метопролола продленного действия. Кроме того, рекомендации отмечают важность того, чтобы препарат обладал хорошей переносимостью. Из ББ наилучшей переносимостью, как известно, обладают препараты, имеющие высокую селективность действия в отношении β_1 адренорецепторов, – бисопролол, небиволол, бетаксол.

В отношении возможного отрицательного влияния ББ у больных с риском развития сахарного диабета в рекомендации сделана оговорка, что это может не иметь отношения к двум ББ, обладающим дополнительными вазодилатирующими свойствами, – карведилолу и небивололу, однако этот вывод фактически основан на формальной логике и не подкреплен никакими доказательными данными: нет ни

одного крупного РКИ, в котором изучали бы эффект этих двух ББ у больных с АГ.

Говоря о последних рекомендациях по лечению АГ, следует отметить, что в них значительно расширился круг больных, которым сразу же должна назначаться комбинированная терапия АГП. К таким больным относят как больных со значительным повышением АД (систолическим – более чем на 20 мм рт.ст., диастолическим – более чем на 10 мм рт.ст.), так и больных с менее значительным повышением АД, но имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений с множественными факторами риска, субклиническим поражением органов, ассоциированными клиническими состояниями, сахарным диабетом, нарушенной функцией почек.

Комбинированная терапия с использованием бета-адреноблокаторов

Для ББ наиболее выгодными комбинациями являются их сочетания с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Комбинация ББ с тиазидными диуретиками с успехом использовалась в ряде крупных РКИ, она является нежелательной лишь для больных с повышенным риском развития сахарного диабета (в первую очередь, у больных с метаболическим синдромом), а вовсе не у всех больных, как может показаться при рассмотрении рисунка о желательных и нежелательных

комбинациях АГП, приводимого в рекомендациях.

В последнее время все большая роль в лечении АГ отводится так называемым фиксированным комбинациям АГП. Главным доводом в пользу широкого использования таких препаратов является большая приверженность больных к приему таких препаратов, и с этим трудно не согласиться. Высокая эффективность начала терапии с фиксированной комбинацией АГП была недавно продемонстрирована в исследовании ACCOMPLISH [19]. Если говорить о ББ, то существует ряд фиксированных комбинаций, в которые входят эти препараты. Недавно на российском рынке появился препарат, совмещающий бисопролол (в различных дозах) и очень небольшие дозы (6,25 мг) тиазидного диуретика гидрохлортиазида (Лодоз). Ранее этот препарат показал свою высокую эффективность и безопасность в сравнительных краткосрочных исследованиях [20].

Заключение

Таким образом, ББ по-прежнему остаются в списке главных АГП. Применять их следует, в первую очередь, в соответствии с показаниями и противопоказаниями, изложенными в рекомендациях по лечению АГ. Залогом успешной длительной терапии ББ, как и другими АГП, является достижение целевых цифр АД.

Литература

1. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291:97-104.
2. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). IPPPSH Collaborative Group. J Hypertens 1985;3:379-92.
3. Wilhelmsson L, Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens 1987;5:561-72.
4. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. Hypertension 1991;17:579-88.
5. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older patients: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992;304:405-12.
6. Hansson L., Lindholm L., Dahlof B. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751-6.
7. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized study against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
8. Dahlof B., Sever P., Wedel H. 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 randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.
9. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. 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;290:2805-16.
10. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000;356:359-65.
11. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003;362:1527-35.
12. Lindholm L., Carlberg B., Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545-53.
13. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369:201-7.
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2008;336:1121-3.
15. Bangalore S., Wild D., Parkar S., et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 2008;52:1062-72.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
17. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:713-20.
18. Messerli F., Bell D., Fonseca V. et al. Body weight changes with β -blocker use: results from GEMINI. Am J Med 2007;120:610-5.
19. Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
20. Prisant L.M., Neutel J.M., Papademetriou et al. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment – bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies. Am J Ther 1998;5:313-21.