

Место β -адреноблокаторов и диуретиков в лечении артериальной гипертензии

В.И. Подзолков, А.И. Тарзимова

*Кафедра факультетской терапии № 2 Лечебного факультета
1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова*

В статье обсуждаются данные, которые поставили под сомнение целесообразность применения при неосложненной артериальной гипертензии β -адреноблокаторов. Дискуссии вызывает также безопасность использования комбинаций β -адреноблокаторов и тиазидных диуретиков. Российские эксперты рекомендуют при выборе подобной комбинации отдавать предпочтение сочетанию селективных β -адреноблокаторов с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут. Рассматривается эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации, удовлетворяющей этим требованиям (Лодоз).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, гидрохлортиазид, бисопролол, эффективность, безопасность.

Артериальная гипертензия (АГ) остается самым частым сердечно-сосудистым заболеванием, распространенность которого в нашей стране у взрослого населения превышает 39% [1]. Поскольку АГ является основным модифицируемым фактором риска заболеваний сердца, сосудов и почек, ее расценивают сегодня как болезнь, определяющую сердечно-сосудистую и почечную смертность [2].

Существует прямая зависимость между уровнем **артериального давления (АД)** и риском развития осложнений АГ: чем выше АД, тем больше вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности. В связи с этим первостепенной задачей при лечении АГ является снижение АД до целевых уровней. Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь у небольшой части пациентов лечение АГ эффективно. В России частота достижения целе-

вого уровня АД составляет лишь 21,5% [3]. Наиболее сложно подобрать адекватную терапию больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Результаты многоцентровых клинических исследований показали, что целевые уровни АД (<130/80 мм рт. ст.) достигаются лишь у 10–12% больных сахарным диабетом и у 17% пациентов с поражениями почек [4, 5].

В последние несколько лет были опубликованы результаты клинических исследований и метаанализов, которые поставили под сомнение эффективность и целесообразность применения при неосложненной АГ **β -адреноблокаторов (β -АБ)** и вызвали бурную дискуссию о месте данного класса препаратов в терапии АГ.

Один из первых поводов для сомнений в эффективности β -АБ при АГ дали результаты метаанализа F. Messerli et al. [6]. В 1998 г. они оценили результаты клинических исследований применения β -АБ у пациентов старше 60 лет и обратили внимание на их низкую антигипертензивную эффективность у пожилых больных. Атенолол был

Контактная информация: Тарзимова Аида Ильгизовна, tarzimanova@mail.ru

эффективен в 33–48% случаев, метопролол — в 22%, а пиндолол — в 28%. Относительный риск развития ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при приеме β -АБ составил 1,01; 0,98 и 1,05 соответственно. Был сделан вывод о том, что применение β -АБ неэффективно для предотвращения основных осложнений АГ.

Необходимо отметить, что у 83% больных, включенных в метаанализ F. Messerli et al., использовался атенолол, и именно с этим связан вывод о неэффективности β -АБ у данного контингента больных. Однако результаты данного метаанализа, включавшего только пациентов пожилого возраста, и по сей день используются в качестве аргумента в пользу неэффективности β -АБ при АГ вообще. Этот факт не может не вызывать недоумения, поскольку в метаанализе отдельно обсуждались возрастные особенности гемодинамики, которые главным образом и определяют недостаточную эффективность β -АБ в пожилом возрасте.

Проведенный L.H. Lindholm et al. метаанализ показал, что при терапии β -АБ риск инсульта был на 16% выше, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами (при равном риске инфаркта миокарда) [7]. Был сделан вывод о том, что β -АБ не должны использоваться в качестве препаратов первого ряда для лечения АГ. Однако ни в одном из 14 исследований, включенных в этот метаанализ, не применяли современные β -АБ (бисопролол, карведилол, небиволол и др.).

Спорные аспекты работы L.H. Lindholm et al. заставили группу норвежских авторов провести дополнительный статистический анализ этих данных методом Байеса с целью сравнения эффектов атенолола и прочих β -АБ. Было показано, что частота развития инфаркта миокарда при приеме других β -АБ на 13% ниже, чем при использовании атенолола. Авторы подчеркнули, что выводы метаанализа L.H. Lindholm

et al. следует рассматривать исключительно по отношению к атенололу, но не к другим β -АБ.

Имеющиеся на сегодняшний день обобщенные данные об эффективности β -АБ при АГ нельзя считать однозначными. В подавляющем большинстве клинических исследований, включенных в метаанализы, проводилась оценка атенолола, реже — β -АБ первой генерации, часто неселективных. Поэтому мнение о неэффективности всего класса β -АБ при АГ представляется по меньшей мере преждевременным и недостаточно обоснованным.

В частности, **бисопролол (Конкор)** не только не уступает по своему антигипертензивному действию другим β -АБ, но и по ряду показателей превосходит их. В двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET показано, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит метопролол по влиянию на систолическое АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке. Бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией [8].

Гипертрофия миокарда левого желудочка является независимым фактором риска у больных АГ. В сравнительном рандомизированном исследовании длительностью 6 мес бисопролол в дозе 10–20 мг/сут достоверно уменьшал индекс массы миокарда левого желудочка на 11%, что было сопоставимо с эффектом эналаприла в дозе 20–40 мг/сут [9].

Хотя β -АБ оказывают антигипертензивное действие, следует учитывать, что монотерапия АГ эффективна не более чем у половины пациентов даже с умеренным повышением АД. В исследовании ALLHAT было доказано, что только у 60% больных АГ I–II степени достигаются целевые значения АД при монотерапии. Частота применения комбинированной терапии у

больных со II–III степенью АГ составляет 45–93% [5]. Комбинированная терапия позволяет обеспечивать эффективный контроль АД на фоне хорошей переносимости и без увеличения доз препаратов.

Наибольшие дискуссии на сегодняшний день вызывает использование **комбинации β-АБ и тиазидного диуретика (ТД)**. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2007) не рекомендуется использовать комбинацию β-АБ и ТД, так как эта комбинация оказывает отрицательное влияние на метаболизм и учащает возникновение новых случаев сахарного диабета. Однако в исследовании A.J. Jounela et al. было доказано, что комбинация β-АБ с низкой дозой **гидрохлортиазида (ГХТ)** является метаболически нейтральной [10].

Российские эксперты рекомендуют при выборе комбинации β-АБ с диуретиками отдавать предпочтение сочетанию небиволола, карведилола или бисопролола с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут. Единственной фиксированной комбинацией, удовлетворяющей этим требованиям, на сегодняшний день является комбинация **бисопролола и гидрохлортиазида (Лодоз)**. Именно эта низкодозовая комбинация стала одной из первых, одобренной FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США) для стартовой терапии АГ. Комбинация β-АБ и ТД является одной из наиболее рациональных, так как эти группы препаратов обладают синергизмом в отношении снижения АД. При этом механизмы антигипертензивного действия β-АБ и ТД кардинально различаются, что определяет потенцирование их действия при совместном применении.

Эффективность комбинации бисопролола и ГХТ была изучена в ряде исследований. В рандомизированном исследовании [11] пациенты (n = 512) получали в течение 12 нед монотерапию бисопрололом (в дозах

2,5; 5; 10 или 40 мг/сут), монотерапию ГХТ (6,25 или 25 мг/сут) или комбинацию бисопролола и ГХТ в различных сочетаниях доз. Антигипертензивный эффект при приеме комбинации бисопролола 2,5 мг/сут и ГХТ 6,25 мг/сут наблюдался у 61% пациентов, увеличение дозы бисопролола до 5 мг/сут повышало частоту ответа на терапию до 73%, а увеличение дозы бисопролола до 10 мг/сут – до 80%.

В работе J.M. Neutel et al. было показано, что комбинация бисопролола и ГХТ значительно эффективнее снижает АД по сравнению с амлодипином или эналаприлом [12]. Через 18 нед лечения снижение диастолического АД у больных, получавших комбинацию бисопролола с ГХТ, было достоверно более выраженным, чем при приеме эналаприла или амлодипина. Частота антигипертензивного эффекта комбинации бисопролола с ГХТ составила 84%, амлодипина – 70%, эналаприла – 52%.

Антигипертензивную эффективность комбинации бисопролола с ГХТ (6,25 мг/сут) сравнивали с эффективностью лозартана и его комбинации с ГХТ в рандомизированном двойном слепом исследовании [13]. При приеме комбинации бисопролола с ГХТ отмечалось значительно большее снижение систолического АД и ЧСС, чем при приеме лозартана или комбинации лозартан + ГХТ. Сделан вывод о том, что комбинация бисопролола и ГХТ эффективна для лечения АГ у пациентов с высокой ЧСС.

Нежелательные эффекты β-АБ хорошо известны, однако следует учитывать, что многие из них (например, бронхиальная обструкция) обусловлены блокадой β₂-адренорецепторов. Это отчетливо проявляется при использовании неселективного β-АБ пропранолола. Применение высокоселективных β-АБ, таких как бисопролол, сопряжено с меньшим риском нежелательных явлений. Эректильная дисфункция и ухудшение углеводного и липидного обмена

на также в основном возникают при приеме β -АБ старых генераций, которые всё еще часто используются в нашей стране. При проведении открытых плацебоконтролируемых исследований с бисопрололом не было выявлено ухудшения параметров липидного спектра крови, гликемии и уровня гликозилированного гемоглобина. Качество жизни и эректильная функция на фоне приема бисопролола не только не ухудшаются, но даже имеют тенденцию к улучшению [14].

Следует особо отметить, что в последней редакции Национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ указано на необходимость взвешенного подхода при терапии АГ как в целом к классу β -АБ, так и к их комбинации с диуретиком в низкой дозе. Таким образом, комбинация бисопролола с ГХТ может рассматриваться как средство выбора в лечении АГ. Благоприятный метаболический профиль, низкая частота нежелательных явлений и данные о высокой эффективности в разных возрастных группах позволяют рекомендовать комбинацию бисопролола с гидрохлортиазидом для широкого использования в лечении АГ.

Список литературы

1. 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. V. 25. № 6. P. 1105–1187.
2. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study // Lancet. 2001. V. 358. P. 1682–1686.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. 2006. № 4. С. 45–50.
4. Morgan T.O., Anderson A.I., MacInnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension // Am. J. Hypertens. 2001. V. 14. P. 241–247.
5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. V. 288. № 23. P. 2981–2997.
6. Messerli F., Grossman E., Golbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // JAMA. 1998. V. 279. № 23. P. 1903–1907.
7. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet. 2005. V. 366. P. 1545–1553.
8. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // Eur. Heart J. 1987. V. 8. P. 103–113.
9. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dallochio M. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990. V. 16. Suppl. 5. P. 145–150.
10. Jounela A.J., Lilya M., Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effect // Blood Press. 1994. V. 3. № 4. P. 231–235.
11. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide // Arch. Intern. Med. 1994. V. 154. № 13. P. 1461–1468.
12. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N. et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of Bisoprolol/6,25 HCTZ versus Amlodipine, Enalapril and placebo // Cardiovasc. Rev. Rep. 1996. V. 17. P. 33–45.

13. *Papademetriou V., Neutel J.M., Narayan P. et al.* Comparison of bisoprolol and low dose hydrochlorothiazide combination with Losartan, alone or in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: a double blind, randomized, placebo controlled trial // *Cardiovasc. Rev. Rep.* 1998. V. 19. P. 1–8.
14. *CIBIS Investigators and Committees.* A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // *Circulation.* 1994. V. 90. P. 1765–1773.

Role of β -blockers and Diuretics in Treatment of Arterial Hypertension

V.I. Podzolkov and A.I. Tarzimanova

We discuss data that have challenged necessity of β -blockers in treatment of uncomplicated arterial hypertension. Also safety of combined administration of β -blockers with thiazide diuretics is discussed. In such treatment selection, Russian experts recommend to prefer combination of cardioselective of β -blockers with hydrochlorothiazide in dose of <6.25 mg/day. Safety and effectiveness of fixed combination named Lodoz are reviewed.

Key words: arterial hypertension, β -blockers, hydrochlorothiazide, bisoprolol, effectiveness, safety.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166.

Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

**Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати”
в разделе “Журналы России”.**

