

РОЛЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. О ЧЕМ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ?

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологий, Москва

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

Роль бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии. О чем свидетельствуют данные доказательной медицины?

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

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

С позиций доказательной медицины и международных клинических рекомендаций рассматривается роль бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии. Анализируются данные последних рандомизированных клинических исследований и мета-анализов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы.

РФК 2008;3:101–104

Role of beta-adrenoblockers in arterial hypertension treatment. What do evidence based medicine data show?

S.Y. Martsevich

State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Chair of evidence based medicine, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov

The beta-blocker role in arterial hypertension treatment is surveyed from the positions of evidence based medicine and international clinical guidelines. Data of last randomized clinical trials and meta-analyses are discussed.

Key words: arterial hypertension, beta-blockers.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:101–104

Введение

Бета-адреноблокаторы (БАБ) – группа препаратов, основным свойством которых является способность блокировать бета-адренергические рецепторы. Их используют в клинической практике с середины 60-х годов XX века. Значимость БАБ в медицине определяется, в первую очередь, их способностью улучшать прогноз жизни больных с высоким риском осложнений. Именно это свойство БАБ, продемонстрированное у больных, перенесших инфаркт миокарда, стало основанием для присуждения создателям этих препаратов Нобелевской премии в 1988 г.

Впоследствии показания к назначению БАБ расширились. Их стали использовать для лечения артериальной гипертензии (АГ), а также сердечной недостаточности. Как антигипертензивные препараты (АГП) БАБ долгое время делили первенство с диуретиками, а позднее входили в состав основных групп лекарственных препаратов, используемых для лечения АГ. В последнее время, однако, значимость БАБ в качестве АГП первой линии некоторыми учеными стала подвергаться сомнениям, другие, напротив, отстаивают незыблемость позиций БАБ в лечении АГ. Цель данной публикации – кратко представить существующую на сегодняшний день объективную информацию, определяющую роль БАБ в современном лечении АГ.

Результаты рандомизированных клинических исследований

Как известно, БАБ в качестве АГП использовались в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) второй половины 80-х – первой половины 90-х гг. 20-го века. В них эффективность БАБ в отношении предупреждения осложнений АГ либо не уступала таковой диуретиков (исследования MRC - Medical Research Council [1], IPPPSH - International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension [2], HAPPHY - Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial [3]), либо даже превосходила ее (исследование MAPHY - Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives [4]). Лишь в исследовании MRC Old (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults [5]) БАБ (атенолол) оказали существенно меньшее влияние на вероятность возникновения мозгового инсульта и коронарных событий, чем диуретики. Результаты перечисленных выше исследований, в первую очередь, и определили лидирующее (вместе с диуретиками) положение БАБ среди АГП.

Исследование STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2) было практически первым, в котором ставилась задача сравнить «старые» гипотензивные препараты, к которым относились БАБ и диуретики, с «новыми» препаратами, к которым от-

носили антагонисты кальция и ингибиторы АПФ [6]. В целом, оно показало, что БАБ и диуретики не уступали по влиянию на смертность и вероятность осложнений АГ антагонистам кальция и ингибиторам АПФ.

После того, как в крупных РКИ БАБ доказали свою эффективность в лечении АГ, их стали использовать в основном как препараты сравнения. Именно в этой роли БАБ выступали в исследованиях последних лет – LIFE, INVEST, NORDIL, ASCOT. Интересно, что во всех этих исследованиях в качестве БАБ использовался атенолол, хотя понять, почему именно этому БАБ отдавалось предпочтение, трудно. Из всех перечисленных выше исследований лишь в первом были выявлены явные преимущества антагониста рецепторов ангиотензина лозартана перед БАБ во влиянии на первичную конечную точку. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) было показано, что БАБ атенолол вызывает такое же, как и антагонист рецепторов ангиотензина лозартан, снижение АД. Однако атенолол 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.

В исследованиях INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study [8]) и NORDIL (Nordic Diltiazem study [9]) БАБ оказывали такое же влияние на вероятность сердечно-сосудистых осложнений, как и препараты сравнения (в первом случае верапамил, во втором – дилтиазем). Однако после получения результатов исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) появились достаточно веские основания утверждать, что длительная терапия дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином (с возможным добавлением ингибитора АПФ) имеет преимущества в отношении влияния на осложнения АГ (в первую очередь, развития сахарного диабета) по сравнению с терапией, основанной на БАБ (с возможным добавлением тиазидного диуретика) у всех пациентов с АГ [10]. Тем не менее, следует отметить, что с позиций строгой доказательной медицины исследование ASCOT-BPLA нельзя трактовать как однозначное поражение БАБ и диуретиков. Во влиянии на первичную конечную точку (смерть от ишемической болезни сердца или развитие нефатального инфаркта миокарда) они достоверно не уступали препаратам сравнения. Все преимущества терапии амлодипином в комбинации с периндоприлом доказываются исходя из их влияния на вторичные конечные точки.

Данные мета-анализов

Проведенные в последние годы мета-анализы, обобщившие вклад разных АГП во влияние на исходы АГ, по-разному оценили роль БАБ в лечении АГ.

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]. БАБ 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 ориентирован на установление роли именно БАБ в лечении АГ. В нем были использованы результаты 13 РКИ (105 951 больной). Оказалось, что БАБ 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]. Реакция некоторых исследователей на результаты этого мета-анализа стала явно избыточной: было предложено отказаться от БАБ как препаратов первой линии у всех больных АГ [13] – этот принцип был даже реализован в рекомендациях по лечению АГ Британского общества кардиологов в 2006 г.

Совсем недавно были опубликованы результаты еще одного крупного мета-анализа (в него были включены данные 31-го 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 этого мета-анализа было сравнить действие различных групп АГП у больных АГ разного возраста [14]. Вновь не было выявлено различий во влиянии БАБ и ингибиторов АПФ или антагонистов кальция на вероятность осложнений АГ как у пожилых больных (старше 65 лет), так и у больных более молодого возраста.

Возникает понятный вопрос, почему разные мета-анализы могут давать неодинаковые результаты и, соответственно, приводить к противоположным выводам в отношении эффективности тех или иных групп препаратов. По-видимому, это объясняется разными критериями включения исследований в эти мета-анализы, а также различной техникой их проведения. Так, на-

пример, на результаты мета-анализа Lindholm et al., возможно, в определенной степени повлияло не включение в этот анализ по формальным критериям крупного исследования MAPHY, в котором, как уже упоминалось, БАБ существенно превосходили диуретики.

БАБ у отдельных категорий больных

С самого начала применения БАБ 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.

Мета-анализ с включением 22 РКИ (143 153 больных АГ без признаков сахарного диабета при включении в исследование) подтвердил, что БАБ существенно превосходят другие АГП и плацебо во влиянии на вероятность возникновения новых случаев сахарного диабета, однако при этом уступают диуретикам [15].

Что касается больных АГ с уже развившимся сахарным диабетом, то никаких данных об отрицательном влиянии БАБ на вероятность осложнений (в том числе метаболических) нет. Лучшим подтверждением этому факту являются данные исследования UKPDS (UK Hypertension in Diabetes Study), в котором БАБ атенолол продемонстрировал положительное влияние на вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и сахарным диабетом. При этом действие атенолола, по крайней мере, не уступало аналогичному действию ИАПФ каптоприла [16].

Клинические рекомендации

Как известно, основными документами, определяющими деятельность практических врачей, являются так называемые клинические рекомендации (КР), которые готовятся профессиональными медицинскими сообществами и основываются, в первую очередь, на результатах крупных РКИ и мета-анализов. Иными словами, КР трансформируют данные доказательной медицины в доступные и понятные для практического врача формы. Если говорить о лечении АГ, то такими КР для стран Европы являются, в первую очередь, рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов. Последняя версия этого документа была принята в 2007 г [17].

После того как начались ожесточенные дебаты по поводу целесообразности использования БАБ как препаратов первой линии по лечению АГ, появление этой новой версии документа ожидалось с нетерпением. Высказывались предположения, что БАБ может не остаться места среди АГП первой линии (как это было реализовано в Британских рекомендациях по лечению АГ). Однако многочисленный коллектив экспертов еще раз

подтвердил основной принцип терапии: самое главное – добиться снижения АД до целевых значений. Для этой цели предлагается пользоваться пятью основными группами АГП – диуретиками, БАБ, антагонистами кальция, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина. Выбор же препарата по-прежнему рекомендуют делать исходя из дополнительных показаний и противопоказаний к назначению той или иной конкретной группы препаратов.

В новых Европейских рекомендациях БАБ сохранили все прежние позиции, кроме одной (правда, весьма существенной), и даже приобрели одну новую. Итак, БАБ по-прежнему рекомендуют рассматривать как препараты первой линии:

- у больных стенокардией напряжения;
- у больных, перенесших инфаркт миокарда;
- у больных с признаками сердечной недостаточности;
- у больных с тахикардиями;
- у больных с глаукомой (это новое показание, которое отсутствует для других групп АГП);
- у беременных женщин.

Не рекомендовано использовать БАБ в качестве препаратов первой линии у больных с риском развития сахарного диабета. К ним относятся больные с АГ и «множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его главные компоненты, т.е. абдоминальное ожирение, высокий нормальный или нарушенный уровень глюкозы, нарушенную толерантность к глюкозе....» [17]. Тем более не приветствуется сочетание БАБ с тиазидными диуретиками у этой категории больных. К сожалению, в Рекомендациях содержится определенное противоречие, поскольку у читателей может создаться впечатление, что комбинация БАБ с диуретиками нежелательна у всех больных АГ. На самом деле, комбинация БАБ с тиазидными диуретиками успешно использовалась в ряде крупных контролируемых исследований (об этом говорится в Рекомендациях), и ограничивать ее использование у всех больных АГ нет серьезных оснований.

В Рекомендациях 2007 г. отмечается, что не все БАБ одинаковы в своем неблагоприятном влиянии на метаболические процессы. По-видимому, БАБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол и небиволол) такого действия могут быть лишены. Это заключение, к сожалению, не основано на данных крупных РКИ, поскольку таковые с этими двумя БАБ у больных АГ просто не проводились. Результаты небольших сравнительных РКИ, действительно, свидетельствуют о менее выраженном отрицательном влиянии на метаболические процессы карведилола. Косвенным подтверждением этого факта могут служить результаты исследования GEMINI (Glycemic Effect in Diabetes Melitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives). Оно прово-

дилось у больных с сахарным диабетом и выявило отсутствие влияния карведилола (по сравнению с метопрололом тартратом) на содержание гликозилированного гемоглобина [18].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день позиции БАБ в лечении АГ определены достаточно четко. Не совсем ясен вопрос о различиях между разными БАБ и о том, как эти различия должны учитываться в реальной клинической практике. С позиции клинициста, безусловный интерес представляет изучение роли современных селективных БАБ пролонгированного действия (в первую очередь, бисопролола, завоевавшего большую популярность среди практических врачей, о чем можно

судить по объемам продаж этого препарата). Эти селективные БАБ доказали свою эффективность и хорошую переносимость, однако никогда не использовались в крупных РКИ у больных с АГ. Некоторые специалисты считают, что международные РКИ с этими препаратами у больных АГ по ряду причин вряд ли когда-либо будут проведены [13]. Однако селективные БАБ широко используются в отечественной клинической практике при лечении больных АГ. Учитывая это, проведение сравнительного многоцентрового исследования с селективными, длительно действующими БАБ в масштабах Российской Федерации было бы весьма актуальным, и остается лишь надеяться, что найдутся реальные исполнители этой идеи.

Литература

1. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
2. IPPPSH Collaborative Group. 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). *J Hypertens* 1985;3:379-92.
3. Wilhelmsen 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;17:570-88.
5. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older patients: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
6. Hansson L., Lindholm L., Dahlöf 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. Dahlöf 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. 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.
9. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
10. Dahlöf 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(9489):895-906.
11. 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 beta-blockers remain in first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
13. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005;366:1510-2.
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(7653):1121-3.
15. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: a UKPDS study. *BMJ* 1998;317:713-20.
17. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 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.
18. Messerli F., Bell D., Fonseca V. et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007;120:610-5.