

Следствия и уроки исследования ASCOT

С.А. Бойцов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия

ASCOT study: consequences and lessons

S.A. Boytsov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Результаты исследования ASCOT в значительной степени повлияли на содержание Британских национальных рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ) 2006 и Европейского общества АГ 2007. Исследование показало, что лечение АГ «новыми» антигипертензивными препаратами, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, более эффективно и в метаболическом отношении более безопасно, чем лечение «старыми» препаратами: диуретиками и β -адреноблокаторами. Продемонстрировано, что понятие «органопroteкция сосудов» должно предполагать торможение развития не только атеросклероза, но и снижение жесткости артерий. При этом снижение артериального давления (АД) в аорте прогностически более значимо, чем снижение АД в плечевой артерии; способность уменьшать жесткость артерий относится к важнейшим свойствам антигипертензивных препаратов. Несмотря на факты меньшей эффективности β -адреноблокаторов в профилактике осложненной АГ, этот класс препаратов сохраняет свое место среди основных антигипертензивных средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, исследование ASCOT, органопroteкция, жесткость сосудов, β -адреноблокаторы.

ASCOT study results influenced the content of the British National guidelines on arterial hypertension (AH) 2006 and the European Hypertension Society guidelines 2007. This study demonstrated that AH treatment with “new” antihypertensives (calcium antagonists, ACE inhibitors) is more effective and more metabolically safe than treatment with “old” agents (diuretics, beta-adrenoblockers). It has been shown that vessel organo-protection includes not only delaying atherosclerosis progression, but also decreasing arterial stiffness. Reducing blood pressure (BP) in aorta is more important than brachial BP decrease; arterial stiffness reduction is one of the crucial characteristics of antihypertensive medications. Despite lower effectiveness of beta-adrenoblockers in AH complication prevention, these agents still remain among main antihypertensive classes.

Key words: Arterial hypertension, ASCOT study, organo-protection, vessel stiffness, beta-adrenoblockers.

Закончившееся в 2005г исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) относится к числу наиболее цитируемых в научных публикациях по проблемам артериальной гипертензии (АГ) и имеющих наибольшее число ссылок в поисковых системах Internet. Этот факт обусловлен не столько масштабностью исследования (19342 больных АГ, продолжительность 7 лет) и относительной «свежестью» результатов, сколько тем влиянием, какое оно оказало на представления об органах-мишенях, задачах лечения АГ и, наконец, о сравнительной эффективности различных классов антигипертензивных препаратов.

Хотя исследование ASCOT началось в 1998г, задумано оно было еще в 1989г в целях выяснения, являются ли «новые» и «дорогие» блокаторы кальциевых каналов (БКК) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) более эффективными, чем «старые» и «дешевые» β -адренобло-

каторы (β -АБ) и диуретики (Д) в лечении АГ [1]. «Старые» и «дешевые» препараты к тому времени уже доказали свою высокую антигипертензивную эффективность. По итогам мета-анализа 17 клинических исследований (47 тыс. больных АГ) было показано, что снижение систолического артериального давления (САД) на 10-12 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) на 5-6 мм рт.ст. сопровождается уменьшением риска развития осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) на 16%, инсульта на 38%, сердечно-сосудистой смертности на 21% и общей смертности на 13% [2], что по сути дела подтвердило целесообразность активной терапии АГ и определило основу стратегии современной «гипертензиологии». Новым классам препаратов еще предстояло доказать свои позиции, и по замыслу организаторов это надо было сделать в исследованиях с прямым сопоставлением эффектов различных классов антигипертензивных средств.

©С.А. Бойцов, 2007
e-mail: prof-boytsov@mail.ru
Тел.: (495)149-01-41

Исследование ASCOT ожидалось с повышенным интересом еще и потому, что спланированное с такими же целями чуть позже, но закончившееся на 3 года раньше исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) не принесло триумфальной победы «нового» над «старым». Исследование ALLHAT показало, что ИАПФ лизиноприл, БКК амлодипин и Д хлорталидон не имели достоверных различий в плане снижения частоты смертельных исходов от ИБС и развития нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) – первичная конечная точка. В процессе исследования выяснилось, что ни амлодипин, ни лизиноприл не имели преимуществ над хлорталидоном в профилактике основных коронарных событий или увеличения продолжительности жизни. При этом, хотя хлорталидон не отличался от амлодипина в предупреждении всех сердечно-сосудистых событий, он был эффективнее в профилактике сердечной недостаточности (СН), как случаев с госпитализацией, так и случаев с фатальным исходом. Кроме того, Д хлорталидон имел преимущество над лизиноприлом в предупреждении инсультов и развития СН [3].

Исследование ASCOT, как и ALLHAT, имело две программы: ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm) и ASCOT-LLA (lipid lowering arm). В период с февраля 1998г по май 2000г были включены в исследование 19342 больных АГ. Из них абсолютное большинство (n=19257) участвовало в программе ASCOT-BPLA; при этом одна половина (n=9639) в дальнейшем получали комбинацию амлодипина с периндоприлом, а вторая половина (n=9618) – комбинацию атенолола с Д бендрофлуметиазидом. Из общего числа больных пациенты (n=10305) с уровнем общего холестерина (ОХС) $\leq 6,5$ ммоль/л одновременно участвовали в программе ASCOT-LLA, где получали терапию аторвастатином или плацебо [1].

Основной задачей программы ASCOT-BPLA, где первичной конечной точкой также как и в исследовании ALLHAT, было сравнение частоты развития нефатальных ИМ (с клинической симптоматикой и без нее) и всех случаев смерти от ИБС на фоне стандартного («старого») режима антигипертензивной терапии (β -АБ±Д) и современного режима лечения (БКК±ИАПФ). Второстепенной задачей программы ASCOT-BPLA – вторичные конечные точки, являлось сравнение влияния двух антигипертензивных режимов на частоту развития:

- нефатального ИМ (только с клиническими проявлениями) и всех случаев смерти от ИБС;
- всех случаев летальных исходов;
- всех случаев сердечно-сосудистой смерти;
- фатальных и нефатальных инсультов;
- фатальных и нефатальных случаев СН;
- нефатальных ИМ, фатальных исходов ИБС, фатальной и нефатальной СН, стабильной и нестабильной стенокардии – (общая коронарная точка);

– всех сердечно-сосудистых событий, процедур реваскуляризации и сосудистых тромбозов сетчатки.

19,1% больных до включения в исследование не использовали никакой антигипертензивной терапии. По одному антигипертензивному препарату принимали 44,4%, более двух лекарств – 36,5% больных. В момент рандомизации пациенты в зависимости от того, в какую группу они были включены, начинали получать либо 5 мг/сут. амлодипина, либо 50 мг/сут. атенолола. В последующем при недостижении целевого уровня АД – САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. для больных без сахарного диабета (СД); САД < 130 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст. для больных с СД, необходимая корректировка терапии осуществлялась через полтора, 3, 6 и 12 месяцев. Алгоритм корректировки терапии представлен в таблице 1.

К концу исследования обнаружили, что в 77,8% случаев больные получали комбинированную антигипертензивную терапию. При этом в группе БКК+ИАПФ в 50% «человеко-лет» использовалась комбинация амлодипина с периндоприлом, а в группе β -АБ+тиазидный Д – в 55% «человеко-лет» комбинация атенолола с бендрофлуметиазидом.

Наблюдательный комитет по безопасности в октябре 2004г рекомендовал досрочно прекратить часть исследования ASCOT по изучению эффективности антигипертензивной терапии (ASCOT-BPLA). Причиной для такого решения послужил факт, что продолжение лечения атенололом и тиазидным Д очевидно увеличивало вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением амлодипином и периндоприлом. По рекомендации координационного комитета закрытие исследования началось в декабре 2004г, при этом средний период наблюдения составил 5,4 года.

В обеих группах больных произошло существенное снижение САД и ДАД (рисунок 1). Среднее значение АД в группе БКК+ИАПФ составило 136,1/77,4 мм рт.ст., а в группе β -АБ+тиазидный Д – 137,7/79,2 мм рт.ст. В среднем в процессе исследования разница в уровне АД между группами составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу больных из группы БКК+ИАПФ. Частота развития нефатальных ИМ (с клиническими проявлениями и без них) и всех случаев смерти от ИБС (первичная конечная точка) была на 10% ниже в этой группе, однако она оставалась недостоверной (p=0,105) (рисунок 2). Было обнаружено выраженное достоверное различие по шести из семи показателей вторичных конечных точек в пользу группы «новых» препаратов. В частности, вероятность смерти от всех причин была ниже на 11%, нефатального ИМ (только с клиническими проявлениями) и всех случаев смерти от ИБС – на 13%, всех случаев сердечно-сосудистой смерти – на 24% (рисунок 3), фатальных и нефатальных инсультов – на 23%, нефатальных ИМ, фатальных исходов ИБС, фатальной и нефатальной СН, стабильной и нестабильной стенокардии (общая ко-

Таблица 1

Алгоритм коррекции антигипертензивной терапии в процессе выполнения программы ASCOT-BPLA

	БКК+ИАПФ	β-АБ+Д
1 степень	Амлодипин 5 мг	Атенолол 50 мг
2 степень	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
3 степень	Амлодипин 10 мг Периндоприл 4 мг	Атенолол 100 мг Бендрофлуметиазид 1,25 мг + К ⁺
4 степень	Амлодипин 10 мг Периндоприл 8 мг	Атенолол 100 мг Бендрофлуметиазид 2,5 мг + К ⁺
5 степень	Амлодипин 10 мг Периндоприл 8 мг	Атенолол 100 мг Бендрофлуметиазид 1,25 мг + К ⁺ Доксазозин ГИТС 4 мг Доксазозин ГИТС 4 мг
6 степень	Амлодипин 10 мг Периндоприл 8 мг Доксазозин ГИТС 8 мг	Атенолол 100 мг Бендрофлуметиазид 1,25 мг + К ⁺ Доксазозин ГИТС 8 мг

ронарная точка) – на 13%, всех сердечно-сосудистых событий и процедур реваскуляризации – на 16%.

Анализ положения кривых частоты случаев сердечно-сосудистой смерти показывает, что их расхождение началось через 2 года после начала исследования и приобрело резко выраженный характер через 4 года. Чрезвычайно важным оказалось то, что безопасность терапии АГ при использовании комбинации «новых» антигипертензивных средств была достоверно выше – вероятность развития новых случаев СД оказалась ниже на 30% в группе больных, лечившихся амлодипином и периндоприлом (рисунок 4).

Уровни ХС липопротеинов высокой плотности и калия был достоверно ниже, а масса тела (МТ), концентрации триглицеридов, глюкозы и креатинина оказались на фоне применения атенолола и тиазидного Д достоверно выше, чем при лечении АГ амлодипином и периндоприлом. Этот факт является дополнительным подтверждением большей метаболической безопасности комбинированной терапии с использованием «новых» антигипертензивных средств.

Важно также то, что все выше упомянутые различия оказались характерными не только для контингентов больных в целом, но и для отдельных их групп. Подобные различия были обнаружены для больных, СД и без него, курильщиков и некурящих, больных с избыточной и с нормальной МТ, пациентов старше и младше 60 лет, мужчин и женщин с и без гипертрофии левого желудочка, больных с наличием и отсутствием сосудистых осложнений в анамнезе, пациентов с сохраненной и нарушенной функцией почек, лиц с и без проявлений метаболического синдрома (МС). На основании этих фактов можно заключить, что полученный в ходе исследования эф-

фект носит системный характер и должен по всей видимости иметь универсальный механизм объяснения.

Итак, «новые» препараты БКК и ИАПФ в исследовании ASCOT в режиме прямого сравнения доказали свое преимущество над «старыми» β-АБ и Д. Но результаты этого исследования оказались куда более важными, чем выполнение первоначально поставленной задачи. Они в значительной степени повлияли на развитие представлений об органах-мишенях и связанным с этим расширением целей антигипертензивной терапии. Одновременно, в силу категоричности трактовки результатов, послужили одной из причин горячей дискуссии о месте β-АБ в лечении АГ.

Перечень органов-мишеней при АГ известен каждому студенту, прошедшему курс внутренних болезней, который, как известно, включает сердце, сосуды, почки и головной мозг. Механизмы их поражения и способы протекции являются предметом особого внимания в большом числе исследований, в силу чего новая информация накапливается достаточно быстро. Но наиболее заметный прогресс в течение последних нескольких лет наблюдался при изучении характера и роли поражения крупных сосудов при АГ.

В Рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества по изучению АГ (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2003 [4] подчеркивается, что существуют три основных способа оценки факта и степени поражения артериальных сосудов при АГ: определение толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) и наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (СА), измерение параметров эластичности крупных артерий: скорость распространения пульсовой волны (СПВ), величина индекса аугментации (ИА) и оценка функции эндотелия (ФЭ). Однако в том же документе под-

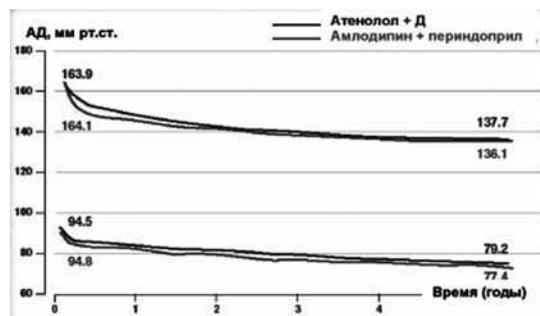


Рис. 1 Динамика САД и ДАД в программе ASCOT-BPLA.

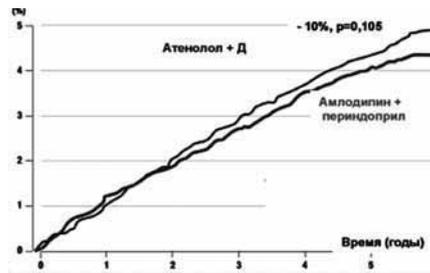


Рис. 2 Частота развития нефатальных ИМ (с клинической симптоматикой и без нее) и всех случаев смерти от ИБС (первичная конечная точка) в программе ASCOT-BPLA.

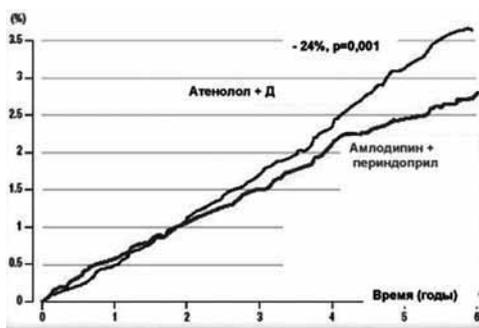


Рис. 3 Частота случаев сердечно-сосудистой смерти в программе ASCOT-BPLA.

черкивается, что доказательная база о прогностической значимости имеется только для показателя ТИМ и факта наличия АСБ в СА.

В последних Рекомендациях по диагностике и лечению АГ ЕОАГ и ЕОК 2007 [5] существенно расширен перечень методов оценки состояния сосудов у больных АГ (таблица 2). Если в отношении предсказательной способности параметров состояния ФЭ, по-прежнему указывается на недостаточность доказательной базы, то показатель СПВ как критерий оценки степени жесткости (а значит и эластичности) крупных сосудов по своей прогностической значимости считается сопоставимым с показателем ТИМ СА. Наряду с исследованиями LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [6] и REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study) [7], исследование ASCOT внесло определяющий вклад в расширение представлений не только о способах оценки поражения крупных сосудов, но и о механизмах развития одного из наиболее часто встречающегося и в прогностическом отношении наиболее неблагоприятного гемодинамического варианта АГ – изолированной систолической АГ (ИСАГ).

Частота выявления гемодинамического профиля, характерного для ИСАГ, у больных в возрастном диапазоне 50-59 лет составляет 50%, а у больных > 60 лет – не менее 75% [8]. С учетом того, что большинство больных АГ составляют люди > 50 лет важно правильное понимание ведущих механизмов развития этой формы АГ.

Достаточно давно известно, что основными причинами развития ИСАГ являются снижение эластических свойств аорты, ухудшение депрессорной функции ее дуги и сино-каротидной зоны. Когда говорят о снижении эластических свойств аорты, предполагают, что нарушается один из важнейших механизмов формирования должного уровня ДАД – «возвращение в циркуляцию» в фазе диастолы аккумулярованного в аорте за счет ее расширения в момент систолы примерно 40% от объема сердечного выброса (СВ). Безусловно, нарушение этого механизма играет важную роль в повышении САД и снижении ДАД, а значит в росте крайне неблагоприятного в прогностическом отношении показателя – величины

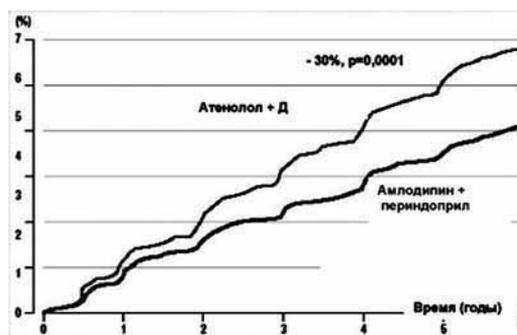


Рис. 4 Частота развития новых случаев СД 2 типа в программе ASCOT-BPLA.

пульсового давления (ПАД). Возможность непрямо регистрировать динамику АД в аорте и крупных сосудах в течение последних 10 лет существенным образом обогатила представления о роли еще одного гемодинамического феномена – феномена отраженной ПВ в норме и при повышенной жесткости сосудов.

Отраженная от бифуркации аорты и бифуркаций других артерий, а также от резистивной части сосудистого русла ПВ, наряду с периферическим сосудистым сопротивлением и феноменом «возвращения в циркуляцию» в фазе диастолы аккумулярованного в систолу объема СВ, играет значимую роль в формировании необходимой для равномерного снабжения органов и тканей кровью величины ДАД. В случае же повышения жесткости аорты и крупных артерий, прямая и отраженная ПВ распространяются с большей скоростью и, поэтому последняя возвращается в аорту не в фазу диастолы, а раньше – в конце систолы, увеличивая, таким образом, уровень САД и уменьшая ДАД, а значит увеличивая значение ПАД. Степень увеличения САД преждевременно вернувшейся отраженной ПВ называется ИА (увеличения). Но если СПВ зависит только от силы сердечных сокращений и жесткости сосудов, то ИА определяется СПВ, амплитудой отраженной волны, длительностью периода изгнания левого желудочка, его фракцией выброса и частотой сердечных сокращений [9]. В связи с этим в Рекомендациях по диагностике и лечению АГ ЕОАГ и ЕОК 2007г в качестве критерия поражения крупных сосудов при АГ, как органа-мишени, предлагается использовать показатель каротидно-фemorальной СПВ > 12 м/с [5].

Основными причинами повышения жесткости крупных артерий являются: их возрастные инволютивные изменения (снижение содержания эластина и фибулина и относительное повышение содержания коллагена); атеросклероз; повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; накопление в стенке сосудов натрия при избыточной солевой нагрузке и неэффективности натрийуреза; нарушение нормальных пропорций содержания гликозаминогликанов, фибронеткина, интегринов и ростовых факторов; повышенная активность матриксных металлопротеиназ; сама АГ. Помимо эффекта прямого гидродинамического влияния на жесткость

Таблица 2

Прогностическая значимость, возможность оценки и затратность исследования поражения сосудов при АГ (адаптировано из Рекомендаций по АГ ЕОАГ и ЕОК, 2007)

	Прогностическая значимость	Возможность оценки	Затратность исследования
Каротидная ТИМ	+++	+++	++
Артериальная жесткость (СПВ)	+++	+	++
Плече-лодыжечный индекс	++	++	+
Определение наличия Ca ²⁺ в коронарных артериях	+	+	++++
Степень фиброзирования сердца и сосудов	?	+	++
Маркеры циркулирующего коллагена	?	+	++
ФЭ	++	+	+++

Таблица 3

Результаты изучения периферического и центрального АД в субисследовании SAFE программы ASCOT-BPLA

Параметр	Атенолол ± тиазидный Д	Амлодипин±периндоприл	p
САДпа	133,9	133,2	0,2
ДАДпа	78,6	76,9	<0,0001
ПДпа	55,3	56,2	0,06
ЧСС	58,6	69,3	< 0,0001
САДа	125,5	121,2	< 0,0001
ПДа	46,4	43,3	< 0,0001

Примечание: па – плечевая артерия, а – аорта.

сосудистой стенки, повышенное АД служит механизмом активации многих из выше перечисленных факторов.

Появление нового критерия поражения крупных сосудов, как органа-мишени, соответственно, выдвинуло новые требования к свойствам антигипертензивных препаратов, а именно способности снижать жесткость стенки аорты и артерий [9]. Прямым следствием снижения жесткости сосудов является уменьшение САД и меньшая степень снижения ДАД. Интересен и важен тот факт, что уровень САД в плечевой артерии (ПА) при повышенной жесткости артерий может быть выше, чем центральное АД в аорте, что было зафиксировано в субисследовании SAFE (Conduit Artery Functional Endpoint) исследования ASCOT (таблица 3). Одной из причин этого феномена является то, что в ПА при повышенной артериальной ригидности САД может быть увеличено не только отраженной волной от самой верхней конечности, но и подоспевшей отраженной волной от нижней половины туловища. Одновременно известно, что основная гемодинамическая нагрузка на сердце определяется именно центральным давлением в аорте, которое жестко связано с вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [10].

Субисследование SAFE внесло весьма существенный вклад в понимание важности способности антигипертензивных средств снижать жесткость сосудов и, таким образом, помогло в интерпретации результатов исследования ASCOT. Само по себе это субисследование было не малым. В него были включены 2073 больных из 5 центров через год после начала ASCOT-BPLA. Все больные к моменту включения в субисследование достигли целевого уровня АД. По своим характеристикам они полностью соответство-

вали популяции больных исследования ASCOT. Центральное давление в аорте определялось расчетным путем с помощью метода аппланационной тонометрии посредством регистрации характеристик ПВ лучевой артерии. Каждому больному в течение 3 лет в среднем было выполнено 3,4 измерения.

У больных, включенных в субисследование, САД на ПА не различалось у пациентов, получавших «старый» и «новый» варианты терапии, однако ДАД на ПА было высоко достоверно ниже у больных, лечившихся амлодипином (таблица 3). Вследствие этого ПАД у этих больных оказалось несколько выше, но недостоверно. Несмотря на отсутствие различий в уровне САД на ПА, САД и ПАД в аорте были высоко достоверно ниже у больных, лечившихся амлодипином и периндоприлом.

Можно полагать, что феномен более выраженного снижения АД в аорте на фоне применения БКК+ИАПФ, чем комбинации β-АБ+Д послужил в исследовании ASCOT одной из основных причинной более выраженного снижения числа смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний при мало отличающейся степени снижения АД в ПА. Сочетание атенолола и бендрофлуметиазида снижало ПАД в ПА на > 0,9 мм рт.ст. (p=0,06), чем комбинация амлодипина и периндоприла, тогда как ПАД в аорте на 3 мм рт.ст. (p<0,001) больше снижалось при использовании сочетания БКК+ИАПФ.

Результаты исследования ASCOT послужили одной из причин горячей дискуссии о месте β-АБ в лечении АГ, точнее, причиной обсуждения стали результаты, опубликованные в 2005-2006гг. мета-анализов [11], предложений Британских рекомендаций по АГ 2006 и в меньшей степени мета-анализа [12]. Британские рекомендации по АГ 2006 как и предшеству-

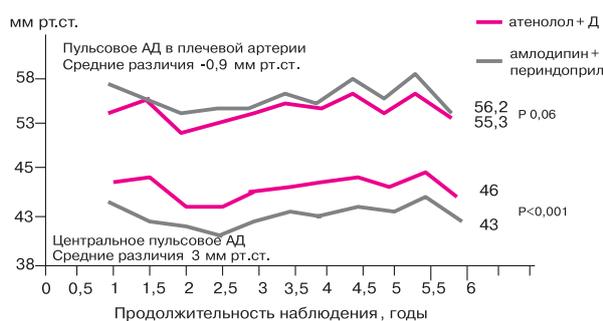


Рис. 5 Результаты исследования ASCOT-CAFE: динамика ПАД в аорте и ПА на фоне комбинированной терапии БКК+ИАПФ и β-АБ+тиазидный Д.

ющая версия 2004, разработаны на основе мета-анализа исследований по лечению АГ [13]. Если результаты любого мета-анализа являются всего лишь «информацией к размышлению», то положения Рекомендаций рассматриваются как «руководство к действию». Поэтому к предложениям Британского Руководства по диагностике и лечению АГ 2006г было приковано столь пристальное внимание кардиологической общественности.

Всего в мета-анализ, лежащий в основе этого документа, были включены 20 исследований, из них 7 с применением β-АБ: ASCOT – атенолол vs амлодипина, ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) – атенолол vs лацидипина, HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) – атенолол/метопролол vs бендрофлюметиазида/гидрохлортиазид, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) – атенолол+трандалаприл vs верапамил+трандалаприл, LIFE – атенолол vs лозартана, MRC (Medical Research Council study) – пропранолол vs бендрофл юметиазид, MRC-O – атенолол vs гидрохлортиазид+амилорида. Следует отдельно отметить, что все эти исследования вошли в другие мета-анализы [11, 12], а также то, что в 6 из этих 7 исследований использовали атенолол, и только в одном пропранолол. Основные итоги мета-анализа Британского Руководства по диагностике и лечению АГ 2006 представлены в таблице 4.

Факты низкой эффективности β-АБ в отношении предупреждения инсультов по сравнению с Д, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и БКК, а также достоверно более высокая вероятность развития новых случаев СД в сравнении с БРА и БКК, послужили основанием для весьма категорич-

ных выводов Британских рекомендаций в отношении назначения β-АБ для лечения АГ. В частности, эти рекомендации предписывают более не рассматривать β-АБ как средства выбора для начала антигипертензивной терапии, но предлагают считать β-АБ как средство выбора для лечения АГ у молодых (< 55 лет) пациентов, особенно в следующих случаях:

- беременность;
- высокий уровень симпатической активности;
- при непереносимости или наличии противопоказаний к назначению ИАПФ и БРА.

В связи с категоричностью выводов Британских рекомендаций и мета-анализа 2005 [11] с определенным нетерпением ожидался выход в свет новой редакции Рекомендаций по диагностике и лечению АГ ЕОАГ-ЕОК. Европейский документ в специальном разделе «Исследования с β-блокаторами» представил свою позицию, имеющую обоснованный и взвешенный характер по этому вопросу. В разделе указывается, что основным толчком к открытию дискуссии по поводу эффективности β-АБ при лечении АГ явились результаты исследований LIFE и ASCOT, в которых продемонстрировано преимущество БРА и БКК над β-АБ в плане предупреждения инсультов (соответственно LIFE и ASCOT) и смертности (ASCOT), а также то, что эти исследования в значительной степени повлияли на результаты мета-анализа [11] и мета-анализа в Британских рекомендациях 2006г.

В Европейских рекомендациях совершенно справедливо подчеркивается, что результаты обоих мета-анализов должны быть приняты к сведению, однако, с учетом их критической оценки, поскольку исследования LIFE и ASCOT изначально были спланированы для оценки эффективности комбинированной терапии, поэтому абсолютное большинство больных в них получало комбинацию β-АБ с Д. Аналогичное сочетание препаратов имело место у большей части больных в исследовании ALLHAT и оно оказалось не хуже других стратегий терапии в плане предупреждения инсультов. В исследовании INVEST было показано, что β-АБ, как правило, в сочетании с тиазидным Д, по своей эффективности предупреждать ССО сопоставимы с комбинацией недигидропиридинового БКК верапамил и ИАПФ трандалаприла.

Европейские рекомендации обращают внимание на то, что согласно результатам мета-анализа [12] β-АБ в сравнении с плацебо все-таки достоверно сни-

Таблица 4

Сравнительная эффективность лечения АГ β-АБ с другими классами антигипертензивных средств (по результатам мета-анализа Британского Руководства по диагностике и лечению АГ 2006

	Д (HAPPHY, MRC, MRC-O)	БРА (LIFE)	БКК (ASCOT, ELSA, INVEST)
Смертность от всех причин	+4%	+11%	+6%
ИМ	+15%	-5%	+7%
Инсульты	+27%	+25%	+23%
ХСН	-	+5%	+4%
Новые случаи СД	-	+25%	+29%

Примечание: ХСН – хроническая СН.

жают вероятность развития инсультов, и это дает основание полагать, что хотя бы частично неуспех комбинации β -АБ с Д, наблюдаемый в исследовании ASCOT, объясняется меньшей их антигипертензивной эффективностью в сравнении с комбинацией БКК и ИАПФ, главным образом касающейся уровня АД в аорте. Отдельно подчеркивается, что на фоне лечения АГ комбинацией β -АБ с тиазидными Д устойчиво наблюдаются дисметаболические эффекты и учащение развития новых случаев СД.

Окончательно позиция Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов в отношении β -АБ определена в разделе, касающемся лекарственной терапии АГ. В частности, там указано, что в настоящее время существует пять основных классов антигипертензивных средств — тиазидные Д, БКК, ИАПФ, БРА и β -АБ, которые должны использоваться для начала лечения АГ в режиме моно- или комбинированной терапии. Там же отмечено, что β -АБ, особенно в комбинации с тиазидными Д, не следует назначать больным с МС или при наличии высокого риска развития СД. В качестве специальных клинических ситуаций, когда использование β -АБ наиболее предпочтительно указываются стенокардия, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардия, глаукома и беременность.

Выводы мета-анализов 2005 [11] и Британских рекомендаций 2006, в значительной мере опирающихся на итоги исследований LIFE и ASCOT, являются примером того, как излишне категоричные выводы могут поставить под удар не только судьбу класса антигипертензивных препаратов, но и саму практику лечения АГ. И только взвешенная и продуман-

ная позиция позволяет этого своевременно избежать. Уже достаточно давно на практике для лечения АГ, в т.ч. ассоциированной с ИБС, применяются новые β -АБ, такие как бисопролол, карведилол и небиволол. Эти препараты в значительной степени лишены присущих пропранололу и атенололу свойств негативно-го влияния на углеводный обмен и жесткость сосудов. Однако понятно, что доказательную базу для этих препаратов придется еще достаточно долго создавать.

Таким образом, основными следствиями исследования ASCOT являются факты и доказательства того, что:

— лечение АГ «новыми» антигипертензивными препаратами (БКК и ИАПФ) более эффективно и в метаболическом отношении более безопасно, чем лечение «старыми» Д и β -АБ (имеются в виду действительно старые β -АБ);

— понятие «органопротекция сосудов» должно предполагать торможение развития не только атеросклероза, но и снижение жесткости артерий;

— уменьшение АД в аорте прогностически более значимо, чем снижение АД в ПА, при этом снижение САД и ПАД не для всех классов препаратов обозначает столь же эффективное уменьшение АД в аорте;

— способность снижать жесткость артерий относится к важнейшим свойствам антигипертензивных препаратов.

Основным уроком исследования ASCOT, наряду с исследованием LIFE, также выступающего в качестве наиболее значимого элемента мета-анализов [11] и Британских рекомендаций 2006, является понимание необходимости быть осторожным при формулировании важных выводов.

Литература

1. Poulter N, Sever P. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. Birmingham: Sherborne Gibbs Ltd; 2005.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
3. 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; 288: 2981-97.
4. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. 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.
6. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) Study Group: Effect of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-8.
7. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators: Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *JACC* 2004; 43: 92-9.
8. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based in National Health and nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869-74.
9. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-600.
10. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principles. 5th ed. Edward Arnold, London, 2005; 198p.
11. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *The Lancet* 2005; 366:1545-53.
12. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-41.
13. National Institute of Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 34 — management of hypertension in adults in primary care, 2006. Available at: www.nice.org.uk. Accessed June 2006.

Поступила 23/07-2007