

Современные аспекты применения β -блокаторов в лечении артериальной гипертензии

👁 М.В. Леонова

Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В статье обсуждается влияние β -блокаторов на отдаленные исходы артериальной гипертензии и их органопротективные свойства в сравнении с другими классами гипотензивных препаратов. По предупреждению основных исходов β -блокаторы сопоставимы с препаратами других классов, хотя у пожилых пациентов повышен риск развития инсульта. По регрессу гипертрофии левого желудочка старые β -блокаторы (атенолол, метопролол) уступают препаратам, влияющим на ренин-ангиотензиновую систему, и антагонистам кальция. Новые β -блокаторы (бисопролол) достоверно уменьшают гипертрофию левого желудочка на 14%. По влиянию на жесткость сосудистой стенки не все β -блокаторы действуют одинаково, этот факт требует дальнейшего изучения. С жесткостью сосудов ассоциируется развитие нарушений функции почек. Имеются данные о том, что высокоселективные β -блокаторы не оказывают неблагоприятного влияния на почечную гемодинамику и функцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, органопротективные эффекты, β -блокаторы, жесткость сосудистой стенки.

На современном этапе **β -блокаторы (ББ)** являются одним из 5 основных классов препаратов, имеющих доказанную отдаленную эффективность в отношении улучшения прогноза у пациентов с **артериальной гипертензией (АГ)**. Вместе с тем позиция ББ в лечении АГ подвергается обсуждению в связи с завершением новых крупных **клинических исследований (КИ)**.

Влияние на исходы АГ

В нескольких метаанализах последних лет, основанных на плацебоконтролируемых КИ, доказано, что ББ предупреждают развитие главных исходов АГ. Согласно данным метаанализа Кокрановской библиотеки (28 КИ, $n = 58040$), ББ достоверно снижали риск развития **инфаркта миокарда (ИМ)** на 9%, инсульта – на 27% и смерти –

на 4% [1]. По данным метаанализа M.R. Law et al. (147 КИ, $n = 464000$), ББ в сравнении с плацебо достоверно снижали риск развития ИМ на 11% и инсульта – на 17% [2]. Что касается влияния на риск развития ИМ, эффект ББ был особенно выраженным у пациентов с АГ и сопутствующей ишемической болезнью сердца (снижение риска на 29%).

По данным метаанализа 46 сравнительных КИ ($n = 230491$), ББ не имели существенных преимуществ перед другими классами антигипертензивных препаратов по влиянию на основные исходы АГ [2]. Вместе с тем они повышали риск развития инсульта на 18%. Однако при детальном анализе данных по разным возрастным группам было установлено, что повышение риска инсульта отмечалось только у лиц старше 60 лет, тогда как у молодых пациентов с АГ применение ББ сопровождалось

Контактная информация: Леонова Марина Васильевна, anti23@mail.ru

Таблица 1. Результаты метаанализов по изучению влияния антигипертензивных препаратов на регресс ГЛЖ

Препарат	Регресс ГЛЖ (ΔИММЛЖ, %)			
	109 КИ (n = 2351)	39 КИ (n = 1394)	32 КИ (n = 1896)	50 КИ (n = 1715)
Диуретики	11,3	7,0	10,1	8,6
ББ	8,0	6,0	6,5	4,5
АК	8,5	9,0	14,3	11,1
ИАПФ	15,0	13,0	11,9	11,8

Обозначения: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

достоверным снижением риска развития инсульта на 22% [3]. Кроме того, ББ снижали риск развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с АГ на 23% ($p = 0,055$), хотя при сравнении с другими классами препаратов преимуществ ББ не выявлено [3].

В достижении главной цели лечения АГ важное место занимают органопротективные эффекты фармакотерапии: кардиопротективные, вазопротективные и нефропротективные. Спектр “суррогатных” конечных точек для оценки органопротективных эффектов в настоящее время пополнился новым маркером поражения сосудов – жесткостью сосудистой стенки [4]. Наличие органопротективных эффектов зачастую не связано с основным гипотензивным действием препаратов. Как установлено в исследованиях и метаанализах последних лет, наибольшее значение в достижении органопротекции имеют препараты, блокирующие симпатoadреналовую и **ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)**.

Влияние на гипертрофию левого желудочка

Развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с АГ неразрывно связано с прогнозом и является мощным независимым предиктором риска сердечно-сосудистой смертности. Именно регресс ГЛЖ служит наиболее важным предикто-

ром кардиоваскулярного риска благодаря улучшению систолической и диастолической функции миокарда, нормализации активности автономной нервной системы, уменьшению аритмий и улучшению коронарного резерва [5].

Оценка антигипертензивных препаратов по влиянию на регресс ГЛЖ проводилась на протяжении не одного десятка лет. В ранних метаанализах КИ 1990-х годов ББ несколько уступали препаратам, блокирующим РААС, и **антагонистам кальция (АК)** по выраженности влияния на массу миокарда (табл. 1) [6–9].

Вместе с тем все эти метаанализы имели ряд недостатков. В частности, различался дизайн КИ, в которых изучали динамику **массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ)** на фоне фармакотерапии АГ, а также исходную степень выраженности ГЛЖ. Вместе с тем следует учитывать, что степень регресса ГЛЖ напрямую зависит от исходной массы миокарда [8].

Новые результаты в отношении влияния антигипертензивных препаратов на регресс ГЛЖ были получены в самом последнем метаанализе R. H. Fagard et al.: наименьший регресс ГЛЖ отмечался при лечении ББ – уменьшение **индекса ММЛЖ (ИММЛЖ)** составило 8,8% против показателей при использовании других классов препаратов (12,6% – для антагонистов рецепторов ангиотензина II, 12,8% – для АК, 11,4% – для **ингибиторов ангиотензинпревращающего**

Таблица 2. Сравнение параметров ЛЖ по данным ЭхоКГ

Параметр	Бисопролол		Эналаприл	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ИММЛЖ, г/м ²	141,0	125,0	143,0	133,0
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	10,3	9,2	9,9	9,6
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	11,2	10,4	11,2	10,7
Диаметр полости ЛЖ, мм	52,3	53,1	54,3	53,3

фермента (ИАПФ)) [10]. Возможный механизм недостаточной эффективности ББ в плане воздействия на ГЛЖ связан с малым влиянием на жесткость сосудов и центральное аортальное давление в сравнении с препаратами других классов.

В то же время в крупных сравнительных КИ (ТОМНС, ELSA), в которых наряду с первичной целью оценивалось влияние разных классов препаратов на ММЛЖ, для ББ были получены результаты, сопоставимые с таковыми для препаратов других классов [11, 12].

Во всех метаанализах по изучению регресса ГЛЖ использовались следующие ББ: атенолол, метопролол, целипролол. В метаанализе 2009 г. в 20 из 31 КИ с применением ББ использовался атенолол. Другие КИ с применением прочих ББ не отвечали требованиям метаанализов, прежде всего по размеру выборки. Класс ББ содержит около десятка других препаратов, характеризующихся высокой селективностью, липофильностью и иными фармакологическими свойствами. Наиболее высокой селективностью обладает бисопролол [13]. Его способность уменьшать ГЛЖ изучалась в двух КИ. В первом исследовании сравнивали эффективность бисопролола в дозе 10–20 мг и эналаприла в дозе 20–40 мг у 56 пациентов с АГ, у которых ГЛЖ не являлась критерием включения [14]. Через 6 мес лечения по данным **эхокардиографии** (ЭхоКГ) ИММЛЖ уменьшился в группе бисопролола на 11,4%, а в группе эналаприла – только на 7%. Причем данный эффект был достигнут благодаря более выра-

женному снижению толщины миокарда задней стенки **левого желудочка** (ЛЖ) в группе бисопролола (на 10,2%), чем в группе эналаприла (только на 5%) (табл. 2). Выявленные различия не имели статистической значимости и объяснялись дополнительным брадикардическим действием бисопролола.

В другом специально спланированном КИ изучали эффективность бисопролола в дозах 5–10 мг у 30 больных АГ, имевших ГЛЖ по данным ЭхоКГ [15]. Через 6 мес лечения ИММЛЖ достоверно снизился со 165 до 141 г/м² (Δ составила –14,6%); толщина миокарда задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки достоверно уменьшилась на 8 и 9% соответственно без изменения объема полости и фракции выброса. Важно отметить, что снижение ИММЛЖ наблюдалось также у 5 пациентов, у которых не была достигнута нормализация уровня **артериального давления** (АД), это свидетельствует о механизме, не связанном с непосредственным гипотензивным действием. Более выраженный эффект регресса ГЛЖ на фоне терапии бисопрололом был обусловлен более высокой степенью ГЛЖ во втором КИ.

Влияние на сосуды

В начале 2000-х годов появились новые данные о характере и роли повреждения сосудов на фоне АГ. Даже при ранних стадиях АГ сосудистая стенка подвергается функциональным и структурным изменениям. Во многом развитие органных нарушений связано именно с повреждением стенки со-

судов. Жесткость сосудистой стенки представляет собой один из главных гемодинамических факторов, детерминируемых **пульсовым АД (ПАД)**. Обнаружена тесная корреляционная связь между жесткостью сосудистой стенки и “суррогатными” (поражение сердца, мозга, почек) и жесткими конечными точками АГ (кардиоваскулярной смертностью, ИМ, инсультом) [16].

Пульсовое АД характеризует амплитуду волны давления и определяется разностью между **систолическим АД (САД)** и диастолическим АД. В дальнейшем для определения жесткости крупных сосудов стали использовать показатель скорости пульсовой волны, определяемый по начальной скорости волны давления, а также величину отраженной волны от бифуркаций артерий (индекс аугментации) [17]. Даже небольшое увеличение жесткости сосудов при нагрузке давлением приводит к повышению ПАД, скорости пульсовой волны и усилению отраженной волны.

Повышенное ПАД коррелирует с сердечно-сосудистым риском и поражением органов-мишеней и по результатам эпидемиологических исследований является независимым предиктором основных исходов АГ (ИМ, хронической сердечной недостаточности, кардиоваскулярной смертности) [18, 19]. Однако еще более тесную взаимосвязь с сердечно-сосудистым риском имеет центральное (или аортальное) пульсовое давление [17]. Повышение центрального АД связано с увеличением жесткости стенки крупных периферических артерий, отражающих пульсовую волну, и рассматривается как независимый предиктор смертности у больных АГ, а также повышает риск инсультов и коронарных исходов, ГЛЖ и увеличения толщины комплекса интима–медиа сосудов [20]. С 2007 г. в Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ включено определение центрального АД в качестве компонента в оценке сердечно-сосудистого риска.

Влияние антигипертензивных препаратов на жесткость сосудов может различаться по краткосрочным и долгосрочным эффектам воздействия на сосудистую стенку. Прямые эффекты связаны с непосредственным гипотензивным действием преимущественно за счет сосудов мышечного типа и наблюдаются в короткие сроки лечения. Непрямые (независимые от АД) эффекты являются результатом изменения сосудистого тонуса и ремоделирования сосудов, что влияет на скорость отражения пульсовой волны [21].

В крупнейшем КИ ASCOT впервые был проведен анализ главных исходов у 2199 пациентов с АГ с позиции влияния антигипертензивной терапии на центральное АД [22]. На фоне терапии амлодипином/периндоприлом и ателололом/тиазидом в течение 4 лет на фоне сопоставимого снижения САД на плечевой артерии отмечалось более выраженное снижение центрального САД в группе лечения амлодипином/периндоприлом в течение всего периода исследования. Несмотря на более низкое ПАД на плечевой артерии у пациентов в группе ателолола/тиазиды, более высокое центральное САД сопровождалось большей отраженной волной (индексом аугментации) и более пролонгированной фазой отражения вследствие снижения частоты сердечных сокращений. Выявленные различия в динамике центрального аортального давления объяснялись разной скоростью пульсовой и отраженной волны на фоне жесткости сосудистой стенки. Снижение аортального давления на фоне лечения амлодипином/периндоприлом ассоциировалось с преимуществом в снижении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в сравнении с показателями при терапии ББ/диуретиком [22].

В небольших сравнительных КИ выявлено, что некоторые ББ, в частности β_1 -селективные или имеющие дополнительные вазодилатирующие свойства, могут оказы-

Таблица 3. Основные результаты изучения гемодинамики в исследовании ADLIB

Препарат	АД, мм рт. ст.		Центральное АД, мм рт. ст.		Индекс аугментации, %		Время отраженной волны, мс	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Плацебо	157	167	143	149	24	32	136	132
Амлодипин	148	141	133*	136	19	33	142	129
Доксазозин	148	152	131*	143	18	30	138	132
Лизиноприл	142	146	128*	134	19	31	142	130
Бисопролол	138	146	129*	138	27*	36	144*	132
Бендрофлуметиазид	151	148	138	140	20	31	137	132

* Различия с показателями других групп статистически значимы.

вать благоприятное влияние на жесткость сосудистой стенки [21].

В наиболее ранних небольших пилотных исследованиях у пациентов с АГ, получавших терапию бисопрололом в дозе 10 мг, отмечалось достоверное снижение скорости пульсовой волны в плечерадиальной и каротидно-фemorальной зоне, а также улучшение эластичности плечевой артерии [23, 24].

Для детализации оказываемых эффектов разных классов антигипертензивных препаратов на центральное АД, отраженную волну и индекс аугментации было проведено специальное исследование ADLIB, в котором 30 пациентам с нелеченой АГ перекрестно назначали амлодипин в дозе 5 мг, доксазозин в дозе 4 мг, лизиноприл в дозе 10 мг, бисопролол в дозе 5 мг, бендрофлуметиазид в дозе 2,5 мг [25]. Определение центрального ПАД, отраженной волны и индекса аугментации проводилось с помощью аппарата SphygmoCor. По степени снижения АД на плечевой артерии наилучшими препаратами были лизиноприл и бисопролол, причем бисопролол был лучшим у 14 пациентов, а лизиноприл — у 3 (табл. 3). Бисопролол снижал центральное АД в той же степени, что и лизиноприл и амлодипин. Однако на фоне терапии бисопрололом индекс аугментации и скорость отраженной волны были максимальными, но только в

подгруппе мужчин и не имели статистических различий в подгруппе женщин.

Изучение влияния бисопролола на центральное АД продолжилось в 2010 г., когда стартовало многоцентровое КИ CHAMPION. Было выдвинуто предположение, что высокоселективный ББ бисопролол оказывает меньшее вазоконстрикторное влияние на периферические сосуды и в большей степени снижает жесткость сосудистой стенки, чем атенолол. Исследование завершилось в декабре 2011 г., результаты еще не опубликованы.

Влияние на почки

Поражение почек тесно связано с жесткостью сосудов. Обнаружена корреляционная связь между жесткостью стенки крупных артерий (каротидных, плечевых, аорты) и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов как с небольшим повышением уровня креатинина, так и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [26]. В когортном исследовании было установлено, что увеличение ПАД на плечевой артерии на каждый 1 м/с повышает риск снижения СКФ менее 60 мл/мин на 36% [27]. Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем креатинина центральное давление является значимым независимым предиктором общей и кардиоваскулярной смертности: увеличение аортального давления на 1 м/с

повышает риск смерти на 39% [28]. При этом проведение фармакотерапии, направленной на контроль уровня АД и аортального пульсового давления, улучшает выживаемость пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [29]. Механизмы, участвующие в повышении жесткости сосудов на фоне поражения почек, связаны с влиянием на вискоэластичные свойства стенки сосудов не вследствие атеросклеротического процесса, а в результате накопления коллагена и изменения внеклеточного матрикса в сосудистой стенке. Они происходят вследствие изменения водно-электролитного баланса, калиево-фосфорного метаболизма, а также активации РААС и других эндотелиальных факторов [28]. Таким образом, на фоне поражения почек наблюдается поражение сосудов преимущественно мышечно-эластического типа.

Имеются данные, подтверждающие взаимосвязь между ПАД и протеинурией, что связано со структурным изменением почек [30]. Так, относительный риск развития альбуминурии составляет 1,12; 2,05 и 2,45 соответственно более высокому квартилю повышения ПАД на плечевой артерии у пациентов с АГ или сахарным диабетом [31].

Некоторые антигипертензивные препараты, прежде всего ИАПФ, могут улучшать прогноз у пациентов с заболеванием почек благодаря влиянию на центральное аортальное давление [29, 32]. Кроме того, активация симпатической нервной системы у пациентов с хроническими заболеваниями почек является причиной ухудшения прогноза, в частности повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности. По некоторым данным, высокоселективные ББ не оказывают неблагоприятного влияния на почечную гемодинамику и функцию почек, а у больных сахарным диабетом даже способны снижать уровень альбуминурии [33]. Применение ББ способст-

вует улучшению прогноза и выживаемости у пациентов с заболеваниями почек [34].

Исследования по изучению влияния бисопролола на функцию почек немногочисленны. Так, в краткосрочном 4-недельном перекрестном исследовании при применении бисопролола и атенолола у больных АГ не было выявлено снижения СКФ и почечного кровотока, а сопротивление почечных сосудов уменьшилось на 12 и 15% соответственно [35]. В другом исследовании у 87 больных АГ без нарушения функции почек, получавших бисопролол в дозе 5 мг в течение 6 мес, изменений почечной функции также не отмечено [36]. Более длительное наблюдение за пациентами с АГ проводилось в сравнительном исследовании бисопролола и лозартана [37]. Семьдесят два пациента с АГ без сопутствующих заболеваний почек и поражения органов-мишеней (средний возраст 52 года) были рандомизированы в 2 группы: бисопролола 5 мг/сут и лозартана 50 мг/сут. Если целевого АД достичь не удавалось, к терапии добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг/сут. У пациентов контролировали уровень АД, глазное дно, почечную гемодинамику, лабораторные показатели крови, включая уровень сывороточного креатинина с расчетом клиренса креатинина. Было проведено **суточное мониторирование АД (СМАД)**, электрокардиография, ЭхоКГ. Через 1 год гипотензивная эффективность препаратов была сопоставима по данным как офисного измерения, так и СМАД. В группе бисопролола целевой уровень АД был достигнут у 86% пациентов, в группе лозартана – у 80%. Изменений уровня креатинина и мочевины не выявлено. На фоне терапии бисопрололом клиренс креатинина, рассчитанный по формуле, снизился со 117,5 до 109,5 мл/мин/1,73 м², на фоне терапии лозартаном – со 121,4 до 111,2 мл/мин/1,73 м², однако снижение было недостоверным. При радиоизотопном исследовании также не было выявлено значимого снижения почечной функции у

Таблица 4. Изменение показателей почечной гемодинамики в исследовании бисопролола и лозартана у пациентов с АГ

Показатель	Бисопролол		Лозартан	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
СКФ, мл/мин	29,2	119,5	131,3	119,1
Эффективный почечный кровоток, мл/мин	747,0	753,0	757,0	787,0
Эффективный почечный плазматок, мл/мин	520,1	526,4	519,0	569,0
Фильтрационная фракция, %	24,8	22,7*	25,2	20,9*
Сопротивление почечных сосудов, дин с см ⁻⁵	12,8	12,1	13,4	12,2

* Различие с исходным значением статистически значимо.

пациентов как в группе бисопролола, так и в группе лозартана, что было обусловлено снижением сопротивления почечных сосудов без влияния на сердечный выброс (табл. 4) [37]. В обеих группах наблюдалось статистически достоверное уменьшение фильтрационной фракции, что свидетельствует о снижении капиллярного почечного давления.

Таким образом, бисопролол не оказывает отрицательного влияния на эффективный почечный кровоток и интрагломерулярное давление, даже в сравнении с лозартаном. Данный эффект бисопролола обусловлен подавлением активности симпатической нервной системы и преобладанием вазодилатации над отрицательным инотропным эффектом. Механизмы благоприятного влияния бисопролола на функцию почек включают не только вазодилатацию, но и устранение других факторов повреждающего действия и прогрессирования гломерулосклероза (эндотелина-1, тромбосана) [38].

Дальнейшие исследования по изучению почечных эффектов селективных ББ, возможно, позволят доказать их роль в предупреждении поражения почек на фоне АГ.

Заключение

Перспективы терапевтического применения ББ при АГ отнюдь не исчерпаны. Предшествующий опыт крупных КИ и метаанализов, использованный как основа доказательной медицины, ограничивается изучением в основном атенолола, в то время как класс ББ имеет гораздо больший потенциал препаратов с другими фармакологическими характеристиками. Результаты исследования их органопротективных эффектов находятся в состоянии переосмысления, требуется их дальнейшее изучение.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Modern Approaches to Treat Arterial Hypertension with β -Blockers

M.V. Leonova

The article deals with the influence of β -blockers on long-term outcomes of arterial hypertension and their organ-protective properties in comparison with other antihypertensive drugs. In terms of prevention of the main outcomes β -blockers can be compared with other antihypertensive drugs, but they increase risk of stroke in old patients. New β -blockers (bisoprolol) significantly reduced left ventricular hypertrophy for 14%, although old β -blockers (atenolol, metoprolol) are less effective than RAS inhibitors and calcium channel blockers. β -blockers have different effects on vessel wall stiffness that is associated with impaired renal function. Selective β -blockers are known to have no impact on renal hemodynamic and function.

Key words: arterial hypertension, organ-protective properties, β -blockers, vessel wall stiffness.