

β-блокаторы в терапии артериальной гипертензии:

расставим правильно акценты

А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников

Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой
медицинской помощи МГМСУ

Артериальная гипертензия (АГ) –одно из наиболее широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Она выявляется у 25–30% взрослого населения промышленно развитых стран мира. В России по результатам проведенных эпидемиологических исследований АГ страдают около 30 миллионов человек, в том числе на ее долю приходится почти 2% всех случаев смерти.

Известно, что с возрастом распространенность АГ возрастает, при этом до 40 лет она чаще встречается у мужчин, а после 50 лет – у женщин. У лиц, длительно страдающих АГ, значительно чаще, чем у имеющих нормальные показатели артериального давления (АД), развиваются инфаркт миокарда, мозговой инсульт, изменения сосудов глазного дна, хроническая сердечная и почечная недостаточность.

Эту закономерность демонстрирует предложенная в 1991 году Dzaу и Braunwald схема «серечно-сосудистого континуума», представляющая собой цепь связанных событий, начиная от факторов риска (включающих АГ) и заканчивающихся хронической сердечной или почечной недостаточностью (рис. 1).

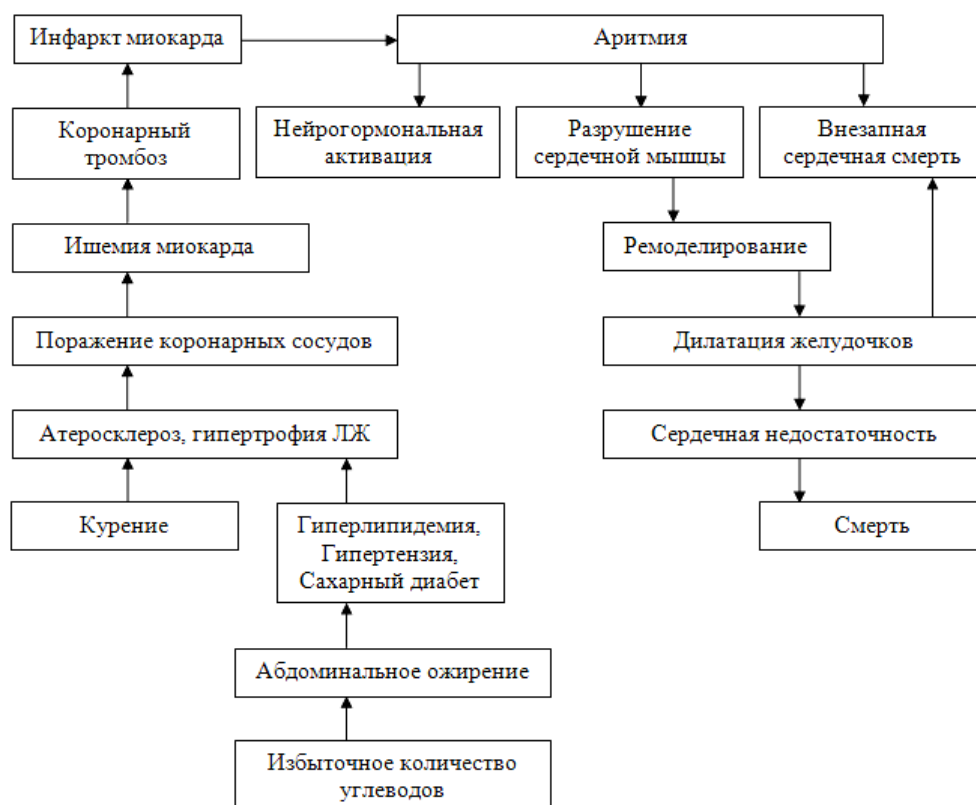


Рисунок 1. Схема «сердечно-сосудистого континуума» по Dzaui и Braunwald

Эта цепь событий может быть прервана на любом этапе развитием фатального инфаркта миокарда или мозгового инсульта, а также внезапной смертью. При этом, лишь 14% коронарных событий у мужчин и у 5% женщин происходит без участия АГ и гиперлипидемии [3]. При этом контроль над уровнем АД и гиперлипидемией уменьшает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий примерно на треть [4].

По нашим данным из 3239 умерших за три года (2005-2007) в многопрофильном стационаре Москва, болезни сердца и сосудов явились причиной смерти почти половины больных (1566, 48%). При этом 1498 (96%) из них имели многолетнюю АГ (рис. 2).

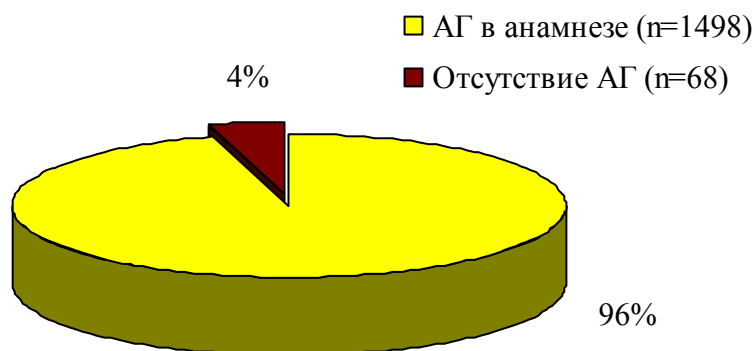


Рисунок 2. Артериальная гипертензия у больных с кардиоваскулярной патологией

Как хорошо известно, АГ является не только одним из главных факторов риска развития ИБС, но и способствует быстрому прогрессированию атеросклероза, поэтому около 2/3 пациентов с ИБС имеют сопутствующий диагноз «гипертоническая болезнь» [5]. При этом (рис. 3) данная комбинация встречается у 79% женщин (А) и у 55% мужчин (Б).

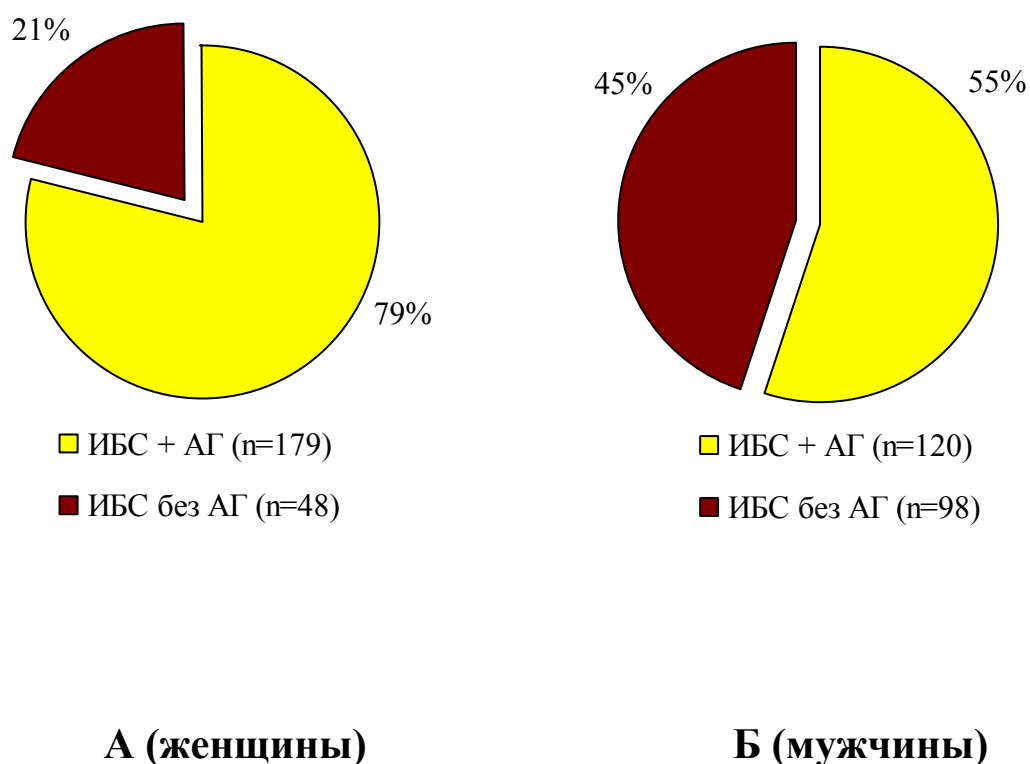


Рисунок 3. Половые различия у больных с АГ и ИБС

Артериальная гипертензия играет особую роль в развитии мозгового инсульта, причем всех его типов – ишемический, геморрагический и тромботический. АГ является виновником около 70% всех мозговых инсультов [7,8]. По нашим данным (рис. 4) у пациентов с инсультом АГ встречается в 95% случаев.

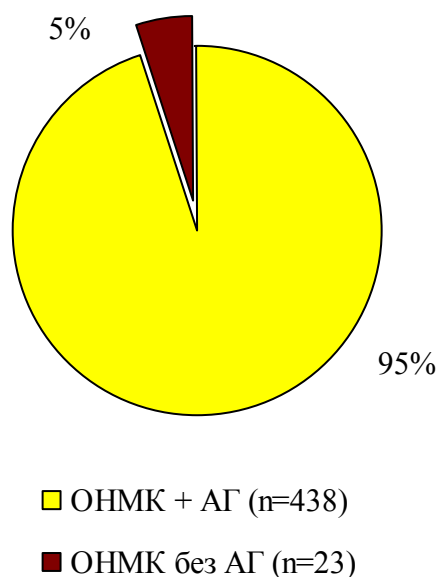


Рисунок 4. Артериальная гипертензия и инсульт

Артериальная гипертензия встречается у 78 из 85 умерших больных с сочетанием острых ишемических повреждений сердца и мозга (рис.5), в том числе у 96% женщин и у 86% - мужчин (рис. 6).

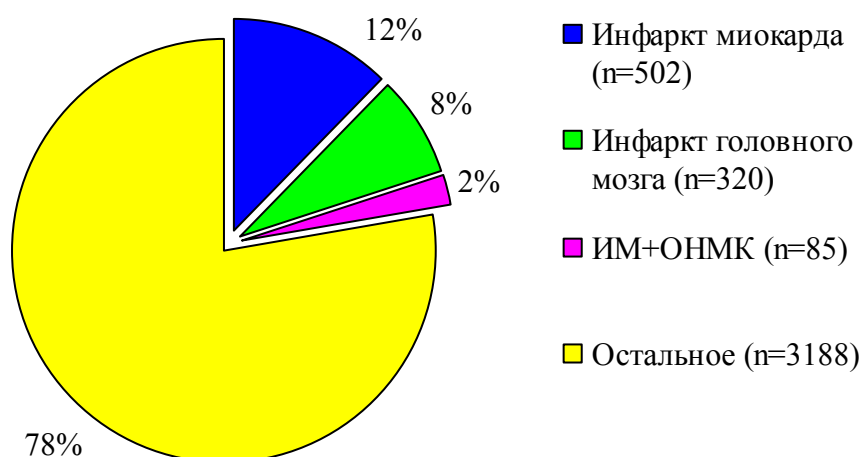


Рисунок 5. Распространенность сочетания инфаркта миокарда и мозгового инсульта

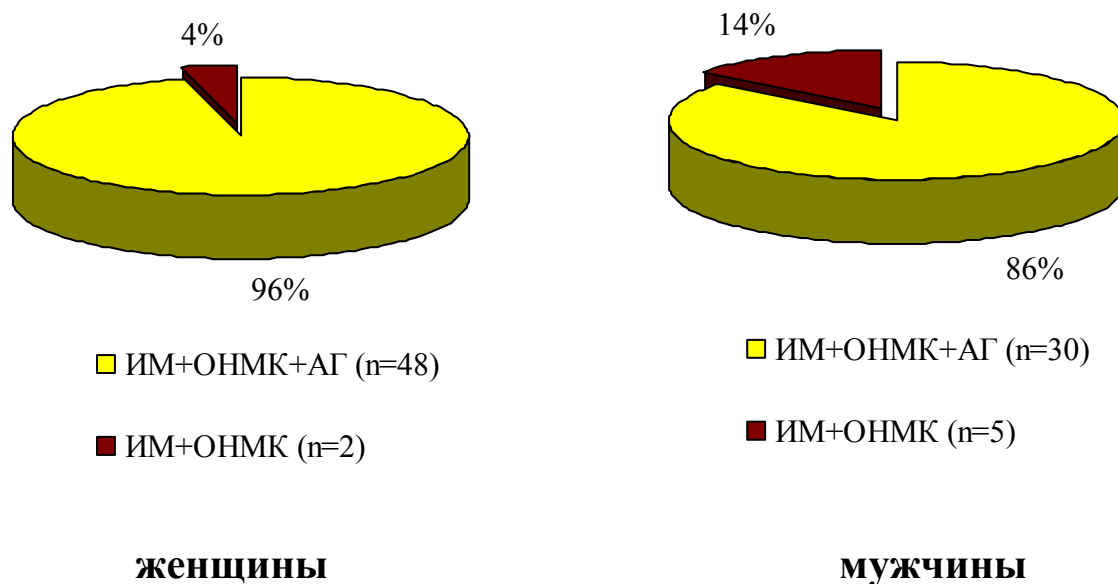


Рисунок 6. Артериальная гипертензия и кардиоцеребральный синдром

Повышенный симпатический тонус общепризнанно является важным фактором патогенеза многих кардиоваскулярных болезней: артериальной гипертензии (АГ), внезапной смерти, различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности. Изучение функционирования симпатической нервной системы (СНС), ее рецепторов, привело в середине прошлого века к созданию множества групп лекарственных препаратов, которыми мы пользуемся в настоящее время и которые позволили найти способы лечения самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний.

В 1970 году Джулиус Аксельрод, Бернард Кац и Ульф фон Эйлер получили Нобелевскую премию «За открытия, касающиеся гуморальных передатчиков в нервных окончаниях и механизмов их хранения, выделения и инактивации.., что явилось величайшим прорывом в лечении сердечных заболеваний со времен открытия дигиталиса».



Джулиус Аксельрод, Бернард Кац и Ульф фон Эйлер

Но еще за 6 лет до этого сэр Джеймс В. Блэк реализовал огромный фармакотерапевтический потенциал лекарств, блокирующих рецепторы и разработал в 1964 году первый используемый в клинике бета - адреноблокатор - пропранолол.



Джеймс В. Блэк

Эти открытия заставили мир поверить в безграничные возможности бета-адреноблокаторов, которые: снижают частоту

внезапной смерти, эффективно снижают АД, имеют антиагрегационный эффект, обладают антиангинальным действием, с успехом применяются при сердечной недостаточности, являются антиаритмиками, оказывают защиту миокарда от влияния катехоламинов, позиционируются как антидепрессанты, не мешают мужчинам в сексе, уменьшают проявления абстиненции, нивелируют явления тиреотоксикоза и глаукомы, помогают при кровотечениях при портальной гипертензии и др.

Тем не менее на пути к вершине у β -блокаторов перманентно появлялись препятствия и еще в 1950 году, первый препарат для клинического применения, обладающий бета-адреноблокирующей активностью – пронеталол, при длительном приеме привел к увеличению числа случаев рака вилочковой железы. Из-за побочных эффектов, связанных с приемом первых β -блокаторов, они были «запрещены» при сердечной недостаточности, оспаривалась также целесообразность их применения при гипертонической болезни и при стенокардии высоких функциональных классов, появились описания и других побочных эффектов: слабость, ухудшение переносимости физической нагрузки, нарушение сна, кошмарные сновидения, эректильная дисфункция и др. Пришедший ему на смену в 1964 году пропранолол, показав прекрасные результаты у больных ИБС, провоцировал развитие бронхоспазма у лиц с ХОБЛ, приводил к нарушению липидного и углеводного обменов, снижал перфузию кровотока в ногах. Даже в современной литературе публикуются данные, что назначение β -блокаторов пожилым людям с неосложненной АГ не приносит никакой пользы, а влечет за собой только вред [10].

Открыта индуцированная β -блокаторами брадикардия, которая приводит к нарушению синхронизации между исходящей и отраженной от периферии волнами давления. Последняя, достигает исходящую волну в систолу (вместо диастолы), тем самым увеличивая центральное давление в аорте и гемодинамическую нагрузку на органы-мишени. Кроме того, при брадикардии происходит увеличение ударного объема, необходимое для поддержания сердечного выброса, что в свою очередь, приводит к росту систолического (САД) и снижению диастолического (ДАД) артериального давления, и увеличению пульсового АД, считающегося независимым предиктором сердечно-сосудистого риска у больных АГ [11].

Таким образом, по мнению ряда авторов, больным АГ без признаков недостаточности кровообращения, которым в будущем предстоит пожизненная гипотензивная терапия, назначение β -блокаторов нецелесообразно и нежелательно [12, 13] (рис. 7).

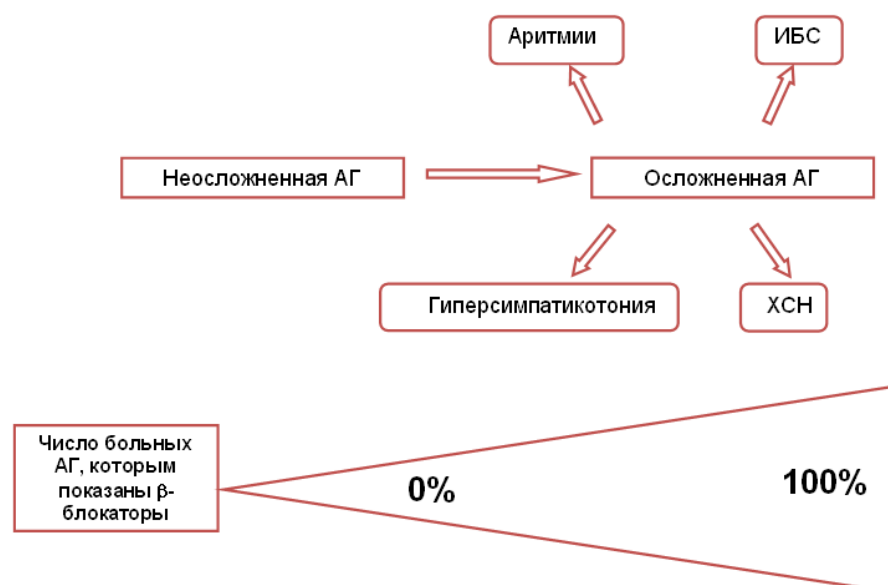


Рисунок 7. Частота назначения β -блокаторов

Мета-анализ ряда клинических исследований также показал, что β -блокаторы и тиазидные диуретики приводят к повышению уровня глюкозы в крови [14]. К тому же, было доказано, что приём β -блокаторов в течение первых нескольких месяцев приводит к увеличению массы тела в среднем на 1,2 кг, что также является противопоказанием к назначению у пациентов с ожирением или метаболическим синдромом [15]. С другой стороны, некоторые клинические исследования продемонстрировали уменьшение относительного риска развития новых случаев сахарного диабета 2 типа у пациентов, принимавших иАПФ и сартаны [16]. В связи с этими аргументами во врачебной среде появились опасения и сомнения в отношении назначения β -блокаторов пациентам с кардиоваскулярной патологией.

Тем не менее история все расставила по своим местам и сегодня целесообразность, эффективность и безопасность β -блокаторов убедительно доказана в целом ряде крупных рандомизированных исследований. И в этой связи следует напомнить фундаментальные исследования, обобщенные в приводимом на рис. 8 мета-анализе клинических исследований β -блокаторов.

Рис. 8 Результаты мета-анализа клинических исследований β -блокаторов



Согласно этим данным применение β -блокаторов увеличивает продолжительность жизни не только у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), но и в целом в популяции населения.

В настоящее время в клинике применяются около 20 препаратов группы β -блокаторов, а синтезировано их уже более 50!

β -блокаторы можно разделить на подгруппы в зависимости их фармакодинамических особенностей или специфических фармакокинетических качеств. К ним относят селективность по отношению к подтипам рецепторов (β -1 и β -2), внутренняя симпатомиметическая активность (т.е. их действие как частичного агониста), сочетанное действие на альфа-адренорецепторы, способности растворяться в воде и липидах (гидрофильность и липофильность), продолжительность действия. Необходимо отметить, что для β -блокаторов в меньшей степени характерно, так

называемое, «группа-специфическое» качество из-за большой вариабельности их эффектов.

Наиболее распространено разделение β -блокаторов в зависимости от способности блокировать только β -1- или β -1- и β -2-адренорецепторы на селективные (кардиоселективные) и неселективные. Первый препарат пропранолол является типичным неселективным β -блокатором, у которого соотношение влияния на β -1 и β -2 принято считать за 1. Если сравнивать с ним остальные β -блокаторы, то для метопролола это соотношение составит 6, для атенолола – 9, бисопролола – 12.

Селективность в отношении β -1 рецепторов является дозозависимой, проявляемой лишь в средних терапевтических дозировках. Клиническое же значение селективности заключается, прежде всего, в количестве и спектре нежелательных эффектов, которые могут быть не значимы при использовании средней терапевтической дозы и резко нарастают при ее увеличении.

Следующие классификационные качества β -блокаторов относятся к их фармакокинетике. Наиболее важными из них является липофильность и гидрофильность. Степень растворения β -блокаторов в липидах и воде является определяющей при описании особенности их действия при различных клинических состояниях, у разных групп пациентов и нежелательных эффектов. Так, липофильные препараты метаболизируются в печени и при ее поражении может наблюдаться повышение концентрации в крови. Гидрофильные препараты (рассматриваемые в основном на примере атенолола) выводятся преимущественно с мочой, поэтому при определении дозового режима необходимо учитывать клиренс.

Некоторые препараты (и, прежде всего, бисопролол) обладают способностью растворяться как в воде, так и в липидах, поэтому при недостаточности какой-либо выделительной системы возможно перераспределение в более «здоровую» сторону.

Таблица 1. Сравнение основных представителей β -блокаторов

Исследование	Препарат	Число пациентов	Наблюдение (среднее, г)	Снижение смерти от всех причин
US Carvedilol Programme	Карведилол	1094	6,5 мес.	65% (P < 0.001)
CIBIS II	Бисопролол	2647	1,3	34% (P < 0.001)
MERIT-CN	Метопролол CR/XL	3991	1	34% (P < 0.001)

Липофильность также определяет возможность β -блокаторов проникать через гематоэнцефалический барьер. Центральное адrenoблокирующее действие может объяснять способность липофильных β -блокаторов снижать смертность больных ИБС.

Таблица 2. Фармакологические отличия β -блокаторов

Название	Липофильность	Кардиоселективность	Внутренняя симпатомиметическая активность	Дополнительные эффекты**
-----------------	----------------------	----------------------------	--	---------------------------------

Карведило л	+	-	-	+
Атенолол	-	+	-	-
Метопрол ол	++/+*	+	-	-
Бисопроло л	+	++	-	-
Бетаксоло л	++	+	-	-
Пропрано лол	+++	-	-	-
Пиндолол	-/+*	-	++/+++*	-
Целипрол ол	-	+	+	-
Оксспренол ол	+	-	++	-

Следует отметить, что скорость биотрансформации большинства липофильных и липо- и гидрофильных β -блокаторов генетически детерминирована, что связано с полиморфизмом гена CYP2D6. Носители функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, т.н. "медленные" метаболизаторы по CYP2D6, в популяции могут составлять от 0,7% (китайцы) до 6%, как среди белого населения США, и даже 20%, как среди жителей Гонконга. При этом 95% всех "медленных" метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5,

остальные варианты (CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, и др.) встречаются гораздо реже.

Среди всех известных на сегодня селективных β -блокаторов бисопролол характеризуется наибольшей селективностью и силой действия. В экспериментальных исследованиях было показано, что сродство бисопролола к β -1-адренорецепторам в 14-19 раз больше, чем к β -2-адренорецепторам. Поэтому бисопролол в достаточно широком диапазоне доз (2,5-10 мг/сут.) не влияет на бронхиальную проходимость у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, углеводный обмен как у лиц без нарушений углеводного обмена, так и у больных СД, липидный спектр крови.

Бисопролол обладает уникальными параметрами фармакокинетики, которые, вероятно, и определяют многие из его динамических эффектов. Во-первых, он в отличие от большинства других β -блокаторов обладает высокой биодоступностью, составляющей почти 90%. Для сравнения биодоступность пропранолола составляет не более 20-30%, метопролола – 40-50%, атенолола – 40-60%. Она не зависит у бисопролола от приема пищи, возраста пациента и других индивидуальных его особенностей. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, ее индивидуальные колебания невелики, что обеспечивает предсказуемое терапевтическое действие препарата.

Так как бисопролол является амфифильным препаратом, он с равной степенью растворяется как в воде, так и липидах, поэтому выводится двумя равноценными путями: 50% в результате окисления в печени в виде трех неактивных метаболитов; 50% выводятся почками в неизменном виде. Скорость почечной

эксекреции бисопролола зависит от клиренса креатинина, но увеличение периода полувыведения, требующее коррекции дозы препарата, наблюдается лишь при тяжелой почечной недостаточности. В случае выраженного поражения печени отмечается лишь незначительное увеличение периода полувыведения до 13-15 часов.

В отличие от других БАБ бисопролол обладает более длительным периодом полувыведения (10-12 часов), что позволяет применять его один раз в сутки.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики различных β -блокаторов объясняет их различные клинические эффекты. Так, к примеру в исследовании GEMINI показано, что карведилол, не влиял на уровень гликемии и возникновение новых случаев сахарного диабета (СД) 2 типа в отличие от метопролола тартрата [17]. В другом исследовании было показано, что комбинация иАПФ и сартана более значительно увеличивают концентрацию адипонектина – фактор риска ССЗ и чувствительность к инсулину нежели комбинация β -блокатора и тиазидного диуретика [18]. Но в качестве β -блокатора исследователи использовали атенолол, и без того обладающий рядом негативных эффектов, особенно у мужчин. В этом исследовании чувствительность к инсулину у пациентов с АГ определялась с помощью индекса QUICKI, рассчитанного по формуле $QUICKI = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$, где I_0 – базальное содержание глюкозы в крови (мг/дл), G_0 – базальное содержание инсулина в крови (мМЕ/мл). Среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину. Значение QUICKI, равное $0,331 \pm 0,010$, соответствует

тканевой инсулинорезистентности. И, наконец, значение QUICKI, равное $0,304 \pm 0,007$ – соответствует СД [19]. Необходимо подчеркнуть, что исследований с определением инсулиночувствительности не проводилось лишь с бисопрололом.

Бисопролол эффективно контролирует АД в течение суток после приёма, а длительное действие является результатом большого периода полувыведения из плазмы.

АГ является ведущим показанием для применения бисопролола. Его гипотензивный механизм действия до конца не ясен и возможно определяется несколькими компонентами:

- уменьшение сердечного выброса в результате снижения сократительной способности миокарда левого желудочка и урежения ЧСС (отрицательного хронотропного и инотропного эффектов БАБ);
- ингибирование продукции ренина и, как следствие, снижение уровня ангиотензина II;
- перестройка барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса;
- уменьшение ОПСС;
- ослабление центральных адренергических влияний за счет блокады пресинаптических адренорецепторов.
- стимуляция образования эндогенных вазодилататоров (простагландинов и оксида азота).

Исследований гипотензивной активности бисопролола существует множество (BISOMET и др.). Препарат в них сравнивается как с плацебо, так и с другими гипотензивными лекарствами (нифедипином пролонгированного действия,

эналаприлом, каптоприлом и прочие), в том числе и другими БАБ (атенололом, метопрололом). Хорошо также изучена активность различных доз и особенность действия у пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями (СД, курением, ожирением, дислипидемией и др.). В настоящее время определено, что диапазон безопасных терапевтических доз при повышенном АД для бисопролола составляет от 2,5 до 10 мг при однократном приеме в сутки, специфической коррекции дозы, как правило, не требуется. Эффект развивается к концу третьей недели применения, его ускользание в дальнейшем не характерно. Надо отметить, что увеличение дозы до 20 мг/сут не приводило к значимому увеличению числа каких-либо нежелательных эффектов. Важным качеством является то, что бисопролол вызывает зависимое от дозы уменьшение подъема АД и ЧСС во время и после физической нагрузки, т.е. способен предотвращать стресс-индуцированные подъемы АД.

Интересны результаты исследования VIMS, в котором сравнивалась антигипертензивная активность бисопролола и атенолола у курильщиков. Известно, что β -блокаторы могут быть неэффективны и небезопасны для лечения АГ у курящих пациентов. Бисопролол и атенолол оказались эффективными в 80 и 52% случаев соответственно, при этом бисопролол обладал и лучшим профилем безопасности.

Бисопролол наиболее показан и все чаще применяется у отдельной категории пациентов, к которой относятся молодые активные мужчины с умеренным повышением АД. Этому способствует и удобство применения (один раз в день утром),

широкий диапазон доз, легко индивидуализирующий лечение, отсутствие необходимости постоянного самоконтроля, так как достигнутый терапевтический эффект является стабильным, практически не значимые побочные эффекты, такие традиционные для β -блокаторов как бронхоспазм, усталость, бессонница, брадикардия. Напротив, бисопролол обладает некоторыми положительными отличиями: он улучшает когнитивные функции, уменьшает уровень тревоги, метаболически нейтрален и положительно влияет на сексуальную функцию.

Таким образом, множественные клинические исследования, долгая клиническая практика подтверждают высокую безопасность и эффективность применения бисопролола как монотерапии при АГ.

Бисопролол зарекомендовал себя как хорошо и легко комбинируемый препарат. Он практически не вступает в фармакокинетическое взаимодействие с другими кардиологическими средствами, а аддитивный фармакодинамический гипотензивный эффект является выраженным.

В настоящее время после окончания срока патента на оригинальный препарат бисопролола появилось множество генериков – воспроизведенных препаратов. Одним из самых востребованных в клинической практике является нипертен выпускается компанией КРКА Рус.

Как видно из рис. 9 нипертен полностью биоэквивалентен оригинальному бисопрололу.

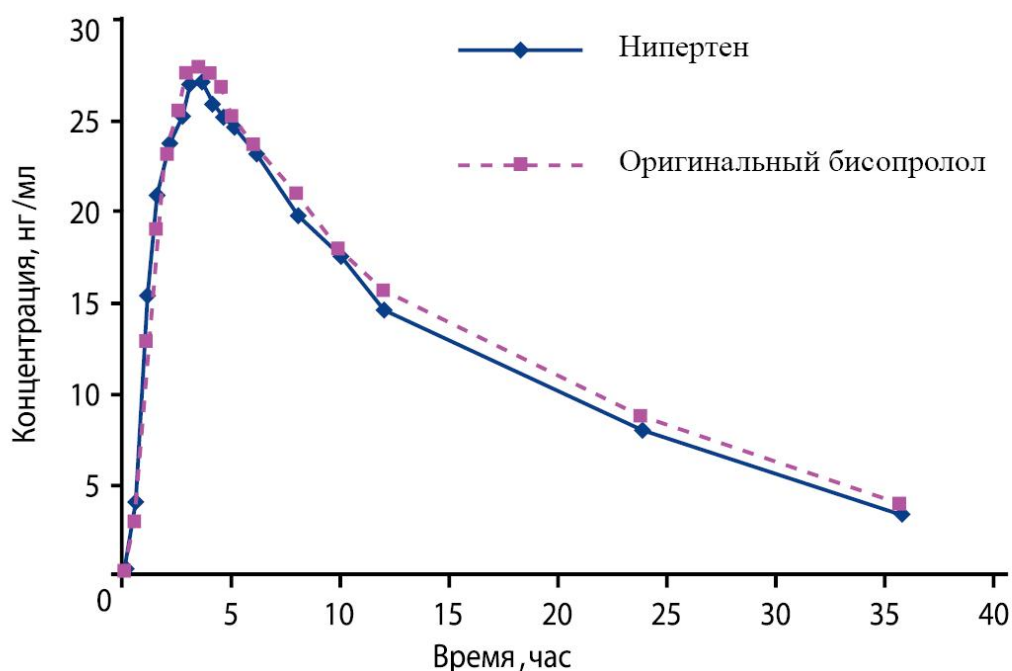


Рис. 9 Исследование биоэквивалентности нипертена и бисопролола.

В отличие от всех других генериков бисопролола нипертен зарегистрирован в России в трех дозировках: 2,5, 5 и 10 мг, что позволяет легко титровать необходимую дозу препарата и рекомендовать для использования различным кардиологическим пациентам. Нипертен обладает доступной для рядового пациента стоимостью, что вселяет уверенность в успехе препарата в РФ.

Список литературы:

1. Mancia G., Sega R., Milesi C. et al. «Blood-pressure control in the hypertensive population» // Lancet 1997; 349: 454–7.
2. Зайратьянц О.В., Ковальский Г.Б., Рыбакова М.Г. «Медико-демографические показатели» // Москва, 2006
3. Kim JA, Koh KK, Quon MJ. The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:889–891

4. Kwang Kon Koh, Seung Hwan Han, Pyung Chun Oh, Eak Kyun Shin, Michael J. Quon. Combination therapy for treatment or prevention of atherosclerosis: Focus on the lipid-RAAS interaction // *Atherosclerosis*, April 2010
5. Остроумова О.Д., Рыкова А.М., Гусева Т.Ф., Жижина С.А., Поликарпов В.А. «Выбор антигипертензивных препаратов у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца» // *Consilium-Medicum* № 5, 2007
6. Mancia G. «Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension» // *Clinical Therapeutics* 2004; 26: 631–48.
7. You R.X., McNeil J.J., O'Malley H.M., Davis S.M., Thrift A.G., Donnan G.A. «Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults» // *Stroke*, 1997 Oct; 28 (10):1913-8.
8. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. «Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study» // *Stroke* 1994; 25: 40–3.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S.G. et al. «Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial» // *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
10. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta blockers: a critical review of the evidence // *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 563–572
11. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery

- Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation*. 2006; 113: 1213–1225
12. Messerli FH, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes // *J Hypertens*. 2004; 22: 1845–1847
 13. Bangalore S., et al. // *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 563–572.
 14. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus // *Ann Intern Med*. 1993;118:273–278.
 15. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension*. 2001; 37: 250–254
 16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. 2004;363:2022–2031
 17. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2004; 292: 2227–2236
 18. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet*. 2007;369:201–207
 19. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans

// J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jul;85(7):2402-10.PMID:
10902785

20. Höffler D et al. Zur Monotherapie der Hypertonie mit einem lang wirksamen Betablocker // Therapiewoche 1988; 38: 391