

## «β-адреноблокаторы следует сохранить в ряде антигипертензивных препаратов первой линии»

**В.И. Маколкин**, член-корр. РАМН

Московская медицинская академия им. М. М. Сеченова

### Beta-blockers should be saved in the first-line therapy of hypertension

V.I. Makolkin

Sechenov Moscow Medical Academy

*Статья поступила в редакцию: 11.12.06. и принята к печати: 20.12.06.*

#### Глубокоуважаемые коллеги!

В конце 2006г. на одном из сайтов Интернета появилась публикация за подписью пресс-службы «Еженедельника АПТЕКА» (однако, без указания авторов!) под достаточно претенциозным названием – «Закат эры β-блокаторов?» [1], в которой излагается новая версия Рекомендаций по фармакотерапии артериальной гипертонии, разработанной в 2006 году Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи (The National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) и Британским обществом гипертензии (British Hypertensive Society). В этой публикации представлен алгоритм последовательности назначения различных антигипертензивных препаратов в зависимости от возраста пациента и расы (белая и черная). β-адреноблокаторы в этом алгоритме занимают самый последний (четвертый) «эшелон», причем, и в нем они поставлены лишь на третье место и лишь только после предварительного добавления к ранее проводимой терапии какого-то другого диуретика (не тиазидного и тиазидоподобного, стоящих в первой линии), а затем и α-адреноблокатора. β-адреноблокаторы, согласно этим рекомендациям, можно назначать в весьма ограниченных ситуациях, как то: молодым лицам при непереносимости ИАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БАР); при исходной симпатикотонии; молодым женщинам, которые могут забеременеть; больным, перенесшим острый инфаркт миокарда или имеющим стабильную стенокардию и, наконец, страдающим хронической сердечной недостаточностью.

Хотя следует сразу сказать, что β-адреноблокаторы этой категории лиц назначаются всегда, будучи компонентом лекарственного комплекса, цель которого – уменьшение клинических признаков сердечной недостаточности, даже если она развивается и не на фоне предшествующей АГ.

Как указывается в публикации, решение не назначать β-адреноблокаторы в качестве терапии первой линии обосновывается доказательной базой, свидетельствующей, что наиболее часто применяемые β-адреноблокаторы в обычных дозах несут неприемлимый риск развития сахарного диабета II типа и нарушений липидного обмена, способствующих более быстрому развитию атеросклероза. В этой же публикации указыва-

ется, что Отечественные Рекомендации по профилактике и лечению АГ не дают указаний относительно выбора препарата, а только представляют информацию для такого выбора.

Надо сказать, что в 2005г. на сайте «Heart.org» был опубликован обмен мнениями различных специалистов в области АГ также под схожим наименованием – «Бета-блокаторы для гипертензии: конец эры?», в котором приводятся данные мета-анализов и личные высказывания тех или иных специалистов относительно обсуждаемой темы. Основой обсуждения был, прежде всего, мета-анализ группы авторов [2] во главе с Lindholm LH, в который вошло 13 рандомизированных исследований по сравнению β-адреноблокаторов при лечении эссенциальной АГ с терапией иными препаратами, а также 7 плацебо-контролируемых исследований. Итогом мета-анализа было заключение, что применение β-адреноблокаторов не ведет к снижению риска развития ИМ, но повышает относительный риск развития мозгового инсульта на 16%. В мета-анализе (2006г.) во главе с Bradley NA [3] также делается вывод о нецелесообразности использования β-адреноблокаторов, отдавая предпочтение антагонистам кальция (АК), а также ИАПФ и БАР. При обсуждении роли диуретиков указывается, что несмотря на схожие результаты по снижению АД, β-адреноблокаторы хуже переносятся. Однако, вызывает некое смущение выбор исследований, используемых в этих мета-анализах. В этих исследованиях, проведенных в 80-х и начале 90-х годов, использовались препараты первой генерации (пропранолол, окспренолол, пиндолол), а также преимущественно нелипофильный атенолол (препарат второй генерации). В случаях же, где применялся другой препарат второй генерации – липофильный метопролол (будь то тартрат или сукцинат), результаты применения β-адреноблокаторов давались суммарно (!), что и было в исследованиях STOP [4] и STOP 2 [5].

Удивление вызывает традиционное невключение в мета-анализы исследования MAPHY [6, 7], результаты которого резко отличаются от традиционно включаемых в мета-анализы исследований. Аргументы невключения достаточно любопытны: утверждается, что MAPHY является всего лишь частью исследования HARPHY [8], далее следует, что MAPHY – это всего лишь post-hoc анализ исследования HARPHY, и, на-

конец, атенолол – наиболее распространенный препарат. Между тем экскурс в историю проведения этих исследований достаточно любопытен и раскрывает истинное положение вещей.

Исследование MAPHY было начато в 1976г. в Гетеборге (Sahlgrenska Univtrcity Hospital во главе с Wikstrand J), в нем сравнивались метопролол и тиазидный диуретик (всего 3234 больных с АГ, средний срок наблюдения 5 лет). Спустя 2,5 года в Гетеборге в Ostra Hospital университета (во главе с Wilhelmsen L) было начато другое исследование, в котором сравнивались атенолол и тиазидный диуретик (всего 3203 больных, средний срок наблюдения – 3 года). Оно было закончено 31 декабря 1985., затем эти данные были (по неизвестной нам причине) объединены с уже имеющимися результатами исследования MAPHY с метопрололом и эта комбинация получила наименование НАРРНУ и была опубликована в ноябре 1987г. в журнале «J Hypertension». Между тем исследование MAPHY с метопрололом продолжалось еще более года и было закончено в феврале 1987г., а результаты были опубликованы в апреле 1988г. в журнале «JAMA». Таким образом, если в исследовании MAPHY даны сравнения метопролола и диуретика, то в исследовании НАРРНУ – диуретика и суммарно (!) атенолола и метопролола (вероятно, в те времена еще не предполагали, что такое объединение не должно было бы быть в силу различия этих двух препаратов, но это всего лишь предположение).

Анализ результатов НАРРНУ показал, что между группой больных, получавших атенолол или метопролол (еще раз подчеркнем, что результаты исследования атенолола и метопролола даны суммарно) и группой больных, получавших гидрохлортиазид (или другой тиазидный диурет – бендрофлуметиазид), не было выявлено различий в показателях общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и вероятности развития инфаркта миокарда. Между тем, в исследовании MAPHY, где использовался только метопролол, были получены совершенно иные данные: показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты развития фатальных инфарктов в группе лиц, получавших метопролол, была существенно ниже по сравнению с лицами, получавшими диуретики, и эти различия были статистически достоверны. При этом особенно четко данное различие было выражено в группе курящих пациентов. Кривые выживаемости расходились уже спустя один год, и в дальнейшем это расхождение сохранялось. При этом основной причиной расхождения кривых была именно ишемическая болезнь сердца (хотя снижение уровня АД в обеих группах было аналогичным).

На НАРРНУ в последующем неоднократно ссылаются различные авторы и оно традиционно включается в различные мета-анализы и публикации (тем самым фактически дискредитируя другой  $\beta$ -адреноблокатор – метопролол (тартрат и сукцинат)). В последующим в различных публикациях стали говорить о  $\beta$ -адреноблокаторах в целом, не пытаясь замечать существенные их различия. К тому же, вызывает недоумение, что в таких крупных исследованиях как INVEST, LIFE, ASCOT BPLA в качестве препарата сравнения использовался именно атенолол, а не метопролол (в особенности его пролонгированная форма – сукцинат).

Один из аргументов против использования  $\beta$ -адреноблокаторов для лечения АГ является якобы неблагоприятные метаболические их свойства. Между тем, в весьма примечательной публикации Конради А.О. [9] приводятся результаты исследования, проведенного еще в 1985г. на большой популяции пациентов с АГ (4685), которые получали в течение 6 месяцев еще один препарат второй генерации – бетаксолол [10]. В этом исследовании было показано отсутствие негативного действия бетаксолола на уровень глюкозы, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. В отечественном исследовании [11], проведенном в ГНИИ Центре профилактической медицины, назначение бетаксолола женщинам с АГ в постменопаузальном периоде также не вызвало негативных метаболических эффектов. Необходимо полностью согласиться с основным выводом публикации Конради А.О.: «...становится невозможным делать выводы о положительных и отрицательных моментах применения всего класса лекарственных средств, экстраполируя на него данные, полученные при применении лишь отдельных, не самых удачных представителей класса».

Не видим смысла продолжать достаточно обширный список других исследований высокоселективных препаратов, где были получены аналогичные результаты.

Ситуация изменилась с появлением  $\beta$ -адреноблокаторов третьей генерации, обладающих вазодилатирующими свойствами (что достигалось различными механизмами) – небиволола и карведилола. Критики применения  $\beta$ -адреноблокаторов сдержанно признают за ними несомненные достоинства в отношении метаболической нейтральности, о чем говорит в уже упомянутом сайте «Heart org» даже такой противник применения  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении АГ как Beevers (Бирмингем), являющийся одним из авторов Британских рекомендаций 2006г. Messerly FH, отнюдь не сторонник применения  $\beta$ -адреноблокаторов при АГ, в своей публикации [12] упоминает исследование GEMINI [13], в котором показаны явные достоинства карведилола в отношении влияния на гликемические параметры у больных СД II в сочетании с АГ. В отечественных работах также выявляется метаболическая нейтральность небиволола [14, 15, 16]. Наконец, в работе [17] проводится сравнение влияния атенолола и небиволола на эректильную функцию, результаты исследования безоговорочно свидетельствуют в пользу безусловной нейтральности небиволола, не оказывающего какого-либо отрицательного воздействия. Между тем, противники применения  $\beta$ -адреноблокаторов при АГ особенно подчеркивают негативное их влияние. Наконец, применение небиволола у больных, страдающих АГ (или ИБС) в сочетании с ХОБЛ (и даже бронхиальной астмой), не ухудшало бронхиальную проходимость и сохраняло реакцию бронхов на применение различных бронходилататоров [18, 19, 20]. Наши собственные исследования подтверждают безопасность применения небиволола (а также метопролола сукцината) у таких больных и нет необходимости подробно описывать эти опубликованные исследования.

Таким образом, следует четко отдавать себе отчет, что  **$\beta$ -адреноблокаторы – весьма гетерогенная группа препаратов и приписывание тех или иных негативных**

свойств препаратов первой линии (в том числе и препарата второй генерации – атенолола) другим, высоко селективным препаратам (бетаксолол, биспролол, метопролол сукцинат), а также препаратам, обладающим вазодилатирующим действием (небиволол, карведилол), является принципиальной ошибкой и научной некомпетентностью (если еще и не хуже!). Поэтому широкая пропаганда Рекомендаций отдельных стран по лечению артериальной гипертонии (как руководство к действию) в общедоступной печати (к тому же в императивном виде!) не должна иметь место. Публикация же такой информации в научных журналах с соответствующими комментариями с целью ознакомления ученых, что и делается в мире, – совсем иное дело. Распространение этих сведений среди широкой массы врачей (без предварительного обсуждения новых положений Всероссийским научным обществом кардиологии и, в частности, секцией артериальной гипертонии), совершенно недопустимо и кроме ущерба для больных ничего принести не может.

#### Литература

1. Закат эры блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов? Пресс-служба «Еженедельника аптека» 2006г.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should  $\beta$ -blockers first choose in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545–53.
3. 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 of Hypertension* 2006;24:2131–2141.
4. Dahlof B, Hansson L, Schersten B et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285.
5. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in Swedish Trial in OLD Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751–6.
6. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988 Apr 1;259 (13):1976–82.
7. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension*, 1991;17:579–588.
8. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. Beta-Blockers Versus Diuretics in Hypertensive Men: Main Results from the MAPHY Trial. *Journal of Hypertension* 1987;5:561–572.
9. Конради А.О. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии – наступило ли время забвения? *Артериальная гипертензия*, 2006, №3, с.212–215.
10. Djian J Clinical evaluation of betaxolol as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients. *Br J Clin Pract* 1985;39:188–191.
11. Бытрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов Ю.М. и соавт. Лечение артериальной гипертензии у женщин в менопаузе. *Терап. архив*. 1999;71(6):67–69.
12. Messerly FH, Grossman E. Therapeutic Controversies in Hypertension. 2005; *Semin Nephrol* 25:227–235.
13. GEMINI study. Metabolic effect of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:2227–2236, 2004.
14. Маколкин В.И. Возможно ли применение  $\beta$ -адреноблокаторов при артериальной гипертонии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа? *Русский медицинский журнал*. 2005;13(11):3–6.
15. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. *Media Medica*. 2004, с.164.
16. Kaiser T., Heise T., Nosek L. et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24 (7): 1397–1403.
17. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest* 2005; 25(6): 409–415.
18. Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al. Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD // *Respiration*. – 2004. - Issue 2. – Vol. 71. – P. 159–164.
19. Matthys H., Giebelhaus V., von Fallois J. Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation-also for patients with obstructive lung diseases? // *Zeitschrift fur Kardiologie*. – 2001. – Issue 10. – Vol. 90. – P. 760–765.
20. Zuber M., Erne P. Changes in Peak Respiratory Flow and Quality of Life during Nebivolol Therapy // *Heart Drug*. – 2004. – 4. – P. 103–108.