

Несколько слов о бета-блокаторах

Ответ на статью Т.Н. Новиковой «Бета-блокаторы... Как к ним относиться?»
(«Артериальная гипертензия» т.13, №4, 2007 г., с. 275–279)

И.А. Латфуллин

Медицинский университет, Казань

A few words about beta-blockers

I.A. Latfullin

Kazan medical university

Статья поступила в редакцию: 12.06.08. и принята к печати: 12.08.08.

В последнее время в отечественной медицинской литературе появилось немало статей с интригующе вопросительным заголовком, которые я бы объединил под общим названием «Нужны ли бета-блокаторы?». Бета-блокаторы (не — и селективные, липо-или гидрофильные) давно и по настоящее время широко и успешно применяются в кардиологии. Так, применение бета-блокаторов в раннем периоде инфаркта миокарда впервые сопоставлялось с уменьшением летальности; четкое, контролируемое по частоте сердечных сокращений и уровню артериального давления (АД) назначение бета-блокаторов улучшало качество жизни больных стенокардией напряжения; наконец, до последнего времени (рекомендации ВНОК по лечению артериальной гипертензии (АГ) в том числе) бета-блокаторы причислялись к препаратам первой линии гипотензивных средств. Тогда откуда этот бум печатной продукции в защиту или с сомнениями о бета-блокаторах? И почему как-то стыдливо распространяется «дым» — «Нужны ли бета-блокаторы?» — но без «огня»? И существует ли этот «огонь» сомнения, если ни одна из публикаций не касалась сути вопроса?

А сомнения есть, ибо первые отблески «пламени» появились в 1999 году (!), когда Freemantle N. et al. показали, что атенолол (гидрофильный бета-блокатор) *не обладает* кардиопротективными свойствами у пациентов после инфаркта миокарда по сравнению с плацебо. Однако эти выводы не привлекли к себе широкого внимания специалистов и даже были полностью проигнорированы отечественными кардиологами. Атенолол в РФ остался очень популярным в клинической практике, а за рубежом использовался как препарат сравнения в различных исследованиях (обращаю на это особое внимание). Пять лет спустя Carlberg B. et al. (2004 г.) опубликовали мета-анализ эффективности атенолола при АГ. Атенолол *не уменьшал* общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту инфаркта миокарда по сравнению с плацебо, несмотря на более значимое гипотензивное действие (Табл. 1).

Проводилось также сравнение атенолола с другими гипотензивными препаратами (Табл. 2).

Таким образом, атенолол по сравнению с другими гипотензивными препаратами *повышал общую смертность и частоту инсультов*. Эти данные свидетельствуют о том, что атенолол *не является полезным средством* для лечения АГ. Тем не менее, еще раз подчеркну, что атенолол продолжает использоваться в клинических исследованиях в качестве препарата сравнения, например, в трайле LIFE (сравнение лозартана и атенолола) или ASCOT (престариум+амлодипин против атенолола+диуретика). В другом мета-анализе Bradley H.A. et al. (2006г.) с участием 127009 пациентов с гипертонической болезнью терапия бета-блокаторами ассоциировалась с более низким — на 16 % (95% ДИ 1,04–1,36)- уровнем снижения частоты инсультов по сравнению с другими гипотензивными средствами. При сравнении с плацебо или отсутствием фармакотерапии риск инсультов уменьшился на 19% (95% ДИ 1,07–1,29), что почти в два раза меньше ожидаемых значений. Недавно были опубликованы результаты специального обзора и мета-анализа (цит. по J. Widimsky «Европ. кардиолог по факсу» V.XII, №3 от 11.01.07 г.), где показано, что бета-блокаторы менее эффективны, чем блокаторы кальциевых каналов и антагонисты системы ренин-ангиотензин-альдостерон в снижении частоты некоторых жестких конечных точек. По сравнению с диуретиками клинические исходы не различались, но переносимость была несколько хуже. По данным этой публикации, бета-блокаторы не являются оптимальными средствами первой линии в лечении АГ.

Национальным институтом здоровья и клинического качества (NICE) совместно с Британским обществом по изучению артериальной гипертензии подготовлены новые клинические рекомендации, основным изменением которых, по сравнению с предыдущими вариантами, является исключение бета-блокаторов из средств первой

АТЕНОЛОЛ ПРОТИВ ПЛАЦЕБО ИЛИ КОНТРОЛЯ БЕЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АГ.
МЕТА-АНАЛИЗ (n = 6 825 пациентов)

Таблица 1

Конечная точка	Относительный риск	95% ДИ
Общая смертность	1,01	0,89–1,15
Сердечно-сосудистая смертность	0,99	0,83–1,18
Инфаркт миокарда	0,99	0,83–1,19

Дискуссия по статье

Таблица 2

АТЕНОЛОЛ ПРОТИВ ДРУГИХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ АГ.
МЕТА-АНАЛИЗ (n = 17671 пациент)

Конечная точка	Относительный риск	95% ДИ
Общая смертность	1,13*	1,02–1,25
Сердечно-сосудистая смертность	1,16*	1,00–1,34
Инсульты	1,30*	0,83–1,19

* статистическая достоверность.

линии в лечении неосложненной гипертензии. Критика применения бета-блокаторов для лечения неосложненной гипертензии основывается на результатах ASCOT и нескольких мета-анализах, представленных выше, где также было показано, что препараты этой группы менее эффективны в лечении неосложненной гипертензии, особенно у пожилых, более того, они повышают риск развития новых случаев сахарного диабета. Механизм недостаточной эффективности бета-блокаторов в виде отсутствия адекватного снижения центрального аортального давления при уменьшении давления в плечевой артерии, как и повышение риска развития новых случаев диабета наблюдался в проекте CAFÉ (дополнительное исследование в проекте ASCOT). Однако в мета-анализе Lindholm L.H. et al. (2005) эти результаты не подтвердились. Тем не менее, в апреле 2007 г. на конгрессе «Человек и лекарства» с изложением Британских рекомендаций выступил профессор Bahter и основное внимание уделил атенололу, правда, не раскрыв механизма отрицательного действия препарата. В приватной беседе на конкретный вопрос: «Почему Вы не публикуете данные исследования полностью и действительно ли атенолол не является полезным средством для лечения АГ?» докладчик ответил, что публикации будут, а один из механизмов в том, что атенолол ухудшает микроциркуляцию в гипертрофированном миокарде. Конечно, кардиологам хорошо известно, что результаты, полученные по одному препарату, нельзя полностью переносить на весь класс, ибо класс бета-блокаторов (как отмечалось выше) весьма неоднороден, на что указывает и Т.Н. Новикова: «по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что, безусловно, сказывается на механизмах и эффектах действия препаратов».

Принято считать, что бета – блокаторы обладают негативным метаболическим эффектом, уменьшают уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и увеличивая риск развития сахарного диабета. Здесь следует отметить, что авторы отечественных статей в медицинских журналах и не только, в основном, формируют мировоззрение врачей, перепевая, но не всегда корректно, исследования зарубежных авторов, и при этом забывают цитировать своих. Касаясь вышеприведенного негативного метаболического эффекта бета-блокаторов, в частности, препарата, дискуссию по которому открыла Т.Н. Новикова, пальма первенства, во всяком случае по году публикации, принадлежит профессору Л.И. Ольбинской. Так, на сессии Кардиологического научного центра РАМН (23–24 января 1996 г., Москва) Любовь Ильинична отметила, что бетаксолол (локрен) испытывался в трех клиниках — при Московской медицинской академии (Л.И. Ольбинская), университете Дружбы народов (В.С. Моисеев) и КНЦ РАМН (Ю.А. Карпов). Были обследованы 28 мужчин и 78 женщин. Оказалось,

что локрен вызывает выраженную брадикардию (ваготропный эффект). Через три месяца лечения локреном достоверно снижались ЧСС и АД, но на 10% повышался уровень общего холестерина (ОХС). Из побочных эффектов авторы выделили слабость, кошмарные сны, сухость во рту, бронхоспазм, кардиалгию, синдром отмены. Вывод: локрен можно применять в любом возрасте.

На этой же сессии профессор Ю.А. Карпов и соавт. доложили об амбулаторном мониторинге влияния локрена на суточный профиль и вариабельность АД. Основной вывод этой работы — препарат действует соответственно суточному профилю АД здорового человека, сочетается с диуретиками, оральными гипогликемическими и гиполипидемическими средствами, блокаторами H2-гистаминовых рецепторов, антикоагулянтами, обладает 24 — часовым действием. В 2002 г. мы опубликовали свои данные (Ж. «Клиническая медицина») по влиянию нескольких бета-блокаторов на вариабельность ритма сердца у больных инфарктом миокарда. Оказалось, что чем выше это влияние, тем значительнее дислипидемия (повышались ОХС, липиды низкой плотности, уменьшались ЛПВП). В 2007 г. на фоне монотерапии локреном в течение трех месяцев женщин климактерического возраста с АГ мы получили аналогичные данные. Казалось бы, сомнений быть не должно, но вот появляется работа Т.Н. Новиковой с выводом: «Препарат (у автора локрен) не оказывает достоверного отрицательного влияния на показатели липидного профиля, уровень глюкозы и мочевой кислоты». А теперь рассмотрим дизайн этого нерандомизированного исследования. Обследовано 50 больных (ж–33, м–17) в возрасте от 38 до 76 лет, которые до назначения бетаксолола получали монотерапию либо ИАПФ (70%), либо БРА (10%), или диуретики (4%), блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (амлодипин) в сочетании с диуретиком (6%), амлодипин в сочетании с ИАПФ (4%) и амлодипин + БРА (2%). Выходит, что 80% больных исходно получали ИАПФ и БРА, еще 6% — ИАПФ и БРА на фоне амлодипина. Т.е. 86% больных назначались исходно препараты, в механизме действия которых присутствует положительное влияние на атерогенез (не случайно же муссируются антиатеросклеротическое действие ИАПФ и БРА), что, конечно же, нивелировало отрицательный эффект локрена на показатели липидов, но по таблице 2 статьи Т.Н. Новиковой видно, что тенденция ухудшения показателей липидов сохранялась, и потому выводы должны быть иные.

Бета-блокаторы не исчезли из рекомендации кардиологам. Их применяют у пациентов после инфаркта миокарда или при наличии хронической сердечной недостаточности, но это касается только бисопролола, карведилола, метопролола сукцината и небиволола. Бета-блокаторы показаны при некоторых нарушениях

сердечного ритма и мигрени. Британские рекомендации отличаются от рекомендаций, принятых в США (The JNC 7 Report), в которых в качестве препаратов первых линий терапии рекомендуются диуретики. Британцы в первую линию отнесли ИАПФ (больным АГ в возрасте до 55 лет) и антагонисты кальция (старше 55 лет или представители негроидной расы вне зависимости от возраста) или диуретики, со второй линии — комбинацию препаратов первой линии при неэффективности монотерапии, к третьей линии — сочетание ИАПФ, антагонистов кальция и диуретиков. Если тройная комбинация не ведет к достижению целевых уровней АД, рекомендуется усиление диуретической терапии или добавление альфа- или бета-блокаторов. Это положение существует и в Европейских рекомендациях, основанное на индивидуализированном подходе с выбором препарата из всех 5 классов антигипертензивных средств. Требуется также дополнительное обследование таких пациентов.

В нашей стране огромное число врачей-кардиологов продолжают назначать атенолол. Никто из ведущих кардиологов так и не высказался конкретно по существующей ситуации. Дискуссии, как это нередко бывает, уводят от сути проблемы. Как американские, так и европейские рекомендации разрабатывались три года назад, и, думается, настало время поставить точку в определении места бета-блокаторов в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Важно не выплеснуть «ребенка» подчас в противоречивых исследованиях, а утвердиться в едином мнении по применению бета-блокаторов.

Литература:

1. Freemantle N. et al. — Br Med J 1999; 318:1730–7.
2. Carlberg B. et al. — Lancet 2004; 364:1684–9.
3. Braedly H.A. et al. — J Hypertens 2006; 24:2131–41.
4. www.nice.org.uk/CG034 NICE guideline.
5. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 208:2560–2572.
6. Guideline Committee 2003 ESH_ESC. J Hypertens 2003; 21:1011–1015.