

Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в клинической практике

Д.В. Небиеридзе

ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи Росмедтехнологий», Москва, Россия

Небиеридзе Д.В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории коррекции метаболических нарушений отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний.

Контактная информация: ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи Росмедтехнологий», ул. Петроверигский переулок, д. 10, 101990 Москва, Россия. Тел.: +7 (495) 612-93-02 (Небиеридзе Давид Васильевич).

Резюме

В публикации представлен современный взгляд на применение бета-блокаторов в клинической практике. Класс бета-блокаторов представляет неоднородную группу в отношении возможностей клинического использования. Появляющиеся в последнее время критические отзывы отдельных исследователей о бета-блокаторах не должны вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких бета-блокаторах идет речь. Действительно, ряд бета-блокаторов, особенно неселективных, обладает отрицательными эффектами, и не могут быть использованы в определенных клинических ситуациях. В особенности проблема метаболических эффектов актуальна для пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом тип 2. Вместе с тем современные суперселективные бета-блокаторы не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме и сахарном диабете.

Ключевые слова: бета-блокаторы, метаболические эффекты, кардиоселективность.

Beta-blockers: topical aspects

D.V. Nebieridze

State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Moscow, Russia

Corresponding author: State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, 10 Petroverigsky lane, 101990 Moscow, Russia. Phone: +7 (495) 612-93-02 (Nebieridze David, MD, PhD, Professor at State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology).

Abstract

The paper presents the modern view on beta-blockers that are a heterogeneous group of medicines. Their different features and side-effects should be taken in consideration when negate beta-blockers use. In fact, non-selective beta-blockers have side-effects, in particularly metabolic effects, preventing from their use in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. At the same time cardioselective beta-blockers do not influence metabolism and can be prescribed to the mentioned patient groups.

Key words: beta-blockers, metabolic effects, cardioselective beta-blockers.

Статья поступила в редакцию: 15.07.09. и принята к печати: 29.07.09.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях более 40 лет. Кроме антигипертензивного действия, БАБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции. Дополнительной нишей применения БАБ в последние годы стало их использование при хронической сердечной недостаточности (ХСН), поскольку была убедительно доказана их способность снижать смертность и замедлять прогрессирование ХСН. Целесообразность использования БАБ при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни

сердца (ИБС), ХСН, а также при нарушениях ритма сердца нашла отражение в соответствующих российских рекомендациях [1–3]. Этому способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность этого класса препаратов.

БАБ, наряду с диуретиками, были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в отношении адекватного контроля артериального давления (АД), но и в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 90-х годов мета-анализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16 %, а инсультов — на 42 % [4]. Вместе с тем в исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives)

было установлено, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с диастолическим АД (ДАД) 100–130 мм рт. ст. в течение 5 лет приводило к достоверно более выраженному снижению общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ИБС и инсульта, чем лечение диуретиками [5].

Вместе с тем, несмотря на доказанную эффективность БАБ во многих клинических ситуациях, в реальной практике они назначаются не так часто. Даже в Западных странах у пациентов, перенесших ИМ, эти препараты назначаются у 58 % больных, причем только 11 % пациентов получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей развития побочных эффектов, таких как брадикардия, развитие бронхоспазма, отрицательные метаболические эффекты. В последние годы в качестве аргумента, ограничивающего применение БАБ, приводят отрицательные метаболические эффекты, характерные для данного класса препаратов. Особенно это актуально для пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД) тип 2.

Еще в ранних исследованиях было показано, что БАБ нарушают толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 месяцев лечения как неселективными, так и кардиоселективными БАБ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных с АГ [7–8]. Однако пропранолол, неселективный БАБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные БАБ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 недель атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23 %, в то время как ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени лечения.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованными через α_1 -рецепторы [10–11]. Однако селективные БАБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен при использовании высоких доз.

В ряде исследований показано, что БАБ, особенно неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень триглицеридов (ТГ) и снижая уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [12–13].

Отрицательное влияние БАБ, в основном неселективных, на толерантность к глюкозе и липидный профиль ограничивает их применение при СД. Кроме того, многие селективные БАБ утрачивают свою селективность при использовании в больших дозах, поскольку начинают блокировать и β_1 -рецепторы. В этом случае снижается секреция инсулина и развивается гипергликемия.

Опасения по поводу использования бета-блокаторов при метаболических нарушениях и СД усилились в свете недавно завершенных крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших БАБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ИАПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА) [14–16]. Более того, в опубликованном в 2007 году мета-анализе 22 исследований, включавших более чем 160 000 пациентов, было установлено, что применение бета-блокаторов и диуретиков ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем плацебо. В этом же мета-анализе было выявлено, что наименьший риск развития СД имеют ИАПФ и АРА [17]. Тема отрицательных метаболических эффектов некоторых бета-блокаторов (в основном атенолола) и диуретиков в настоящее время используется некоторыми учеными для ограничения их применения в клинической практике. Например, ряд авторов предлагают изъять БАБ вообще из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики [18]. Дальше всех в этом отношении зашли эксперты Британских рекомендаций по лечению АГ, выпущенных в 2006 году. Согласно этим рекомендациям, использование БАБ показано для лечения АГ в качестве средств четвертой линии [19]. Относительно применения БАБ в клинической практике врачу необходимо занять взвешенную позицию, изложенную в последних Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 года [20]. В этом документе сказано, что отрицательные метаболические эффекты в меньшей степени распространяются на современные БАБ. К числу таких бета-блокаторов относят, как известно, метопролол, небиволол, бисопролол. В связи с этим применение указанных БАБ возможно даже у пациентов с метаболическими нарушениями и СД. Вместе с тем необходимо отметить, что в Европейских рекомендациях по АГ 2007 года акцент делается только на бета-блокаторы с вазодилатирующим эффектом (небиволол, карведилол). Эта позиция была подтверждена недавно на Европейском конгрессе по АГ в Милане. Сейчас готовится новая Европейская версия рекомендаций по АГ, которая будет опубликована в октябре, и указанная позиция по бета-блокаторам найдет отражение в этой публикации. Вместе с тем отсутствует доказательная база о сравнительных метаболических эффектах БАБ с вазодилатирующим эффектом, с одной стороны, и метопролола и бисопролола, с другой.

Заключение

Современную кардиологическую практику невозможно представить без бета-адреноблокаторов. Этот класс препаратов обладает большими возможностями и используется во многих клинических ситуациях — при АГ, ИБС, ХСН, тахикардии. Появляющиеся в последнее время критические отзывы отдельных исследователей о бета-блокаторах не должны вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких бета-блокаторах идет речь. Действи-

тельно, ряд бета-блокаторов, особенно неселективных, обладает отрицательными эффектами, и в определенных клинических ситуациях они не могут быть использованы (метаболические нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз периферических артерий). Вместе с тем современные суперселективные бета-блокаторы не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при метаболическом синдроме и СД. Таким образом, появление суперселективных бета-блокаторов значительно расширило границы их применения и практическому врачу необходимо смелее назначать их в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2004. — Т. 3, № 3, ч. 1. — С. 105–120.
2. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Приложение к журн. Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2004.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 1–35.
4. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure — an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 827–838.
5. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study // Hypertension. — 1991. — Vol. 17. — P. 570–588.
6. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice // JACC. — 1995. — Vol. 25. — P. 1327–1332.
7. Berne C., Pollare T., Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14 (suppl. 4). — P. 39–47.
8. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 203–209.
9. Reneland R., Alvares E., Andersson P.L. et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14. — P. 175–180.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance // Hypertension. — 1985. — Vol. 7. — P. 1008–1016.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report // Arch. Int. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 830–842.
12. Pool P.E., Seagren S.C., Salel A.F. Metabolic consequences of treating hypertension // Am. J. Hypertens. — 1991. — Vol. 4. — P. 494–502.
13. Weidmann P., Feffier C., Saxenhofer H. et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs // Drugs. — 1988. — Vol. 35 (suppl. 6). — P. 118–134.
14. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease the international verapamil SR/trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. — 2003. — Vol. 290, № 21. — P. 2805–2816.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981–2997.
16. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 995–1003.
17. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 210–207.
18. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1510–1512.
19. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE. / BHS. — 2006. URL: www.nice.org.uk/CGO34.GL
20. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (второй пересмотр) // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2008. — № 6 (Приложение).