

Современное лечение артериальной гипертонии: изменились ли позиции β -адреноблокаторов?

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Modern management of arterial hypertension: has the position of beta-adrenoblockers changed

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В статье дается краткая характеристика рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность β -адреноблокаторов (ББ) и других групп антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертонией (АГ). Высказывается точка зрения по поводу места ББ в современной терапии АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, β -адреноблокаторы, другие препараты.

The article presents randomized trials comparing effectiveness of beta-adrenoblockers (BB) and other antihypertensive agents in patients with arterial hypertension (AH). BB position in modern AH management is discussed.

Key words: Arterial hypertension, beta-adrenoblockers, other agents.

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ). Хорошо известно, что наличие АГ в несколько раз увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф. Еще в 60-е годы XX века во Фремингемском исследовании было показано, что вероятность умереть от ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции среди лиц с АГ в 3-4 раза выше, чем у лиц без АГ [1]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации (РФ), АГ как фактор риска (ФР) вносит решающий вклад в смертность от ССЗ [2].

Сегодня очевидно, что грамотное лечение АГ, направленное на нормализацию артериального давления (АД), улучшает прогноз жизни больных. Этот факт был доказан впервые в конце 60-х годов прошлого века и впоследствии многократно подтверждался в многочисленных, контролируемых исследованиях. Поэтому все современные рекомендации по лечению АГ определяют основную цель терапии этого заболевания как снижение смертности. Например, в докладе Американского комитета экспер-

тов (JNC VII) отмечается, что «конечной целью антигипертензивной терапии является снижение сердечно-сосудистой и почечной заболеваемости и смертности ...» [3]. Очевидно также, что достижение этой цели возможно лишь в том случае, если назначенное лечение обеспечивает снижение АД до так называемых целевых его значений для большинства больных < 140/90 мм рт.ст., а для некоторых категорий больных, таких как больные сопутствующим сахарным диабетом (СД), — до более низких цифр.

Имеющееся на сегодняшний день изобилие лекарственных препаратов ставит практического врача перед сложной проблемой выбора лекарства конкретному больному. Эта проблема возникает при лечении всех ССЗ, но наиболее актуальна она при лечении АГ, поскольку в настоящее время существует, по крайней мере, 6 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) [3,4]. Каждый из этих классов состоит из нескольких (иногда > 10) отдельных препаратов, а каждый из них, в свою очередь, может быть представлен несколькими лекарственными формами и еще большим количеством

коммерческих названий; для некоторых АГП за счет большого количества так называемых дженериков — их может быть несколько десятков.

Давно ведутся споры о том, какая из групп АГП лучше предупреждает осложнения АГ. Долгое время первенство в выборе препарата оспаривали две группы АГП — β -адреноблокаторы (ББ) и диуретики. Одним из первых крупных проспективных исследований, продемонстрировавших благоприятный эффект ББ, было исследование MRC (Medical Research Council), в котором участвовали > 17 тыс. больных мягкой и умеренной АГ. В этом исследовании было показано, что длительное лечение (5 лет) пропранололом (максимальная доза 240 мг/сут.) приводило к достоверному снижению вероятности развития инсульта у некурящих мужчин и женщин и инфаркта миокарда (ИМ) у некурящих мужчин [5]. В исследовании IPPPSH (International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension) были получены аналогичные результаты при использовании неселективного ББ окспренолола [6]. Совместный анализ результатов исследований MRC и IPPPSH показал, что хотя ББ вызывают такое же снижение АД, как и диуретики, сердечно-сосудистая смертность и сумма фатальных и нефатальных коронарных событий при лечении ББ ниже, чем при лечении диуретиками.

В исследовании HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial) продемонстрировано, что длительное лечение больных с высоким диастолическим АД (ДАД) 100-130 мм рт.ст. селективными ББ — атенололом в дозе 100 мг/сут. или метопрололом 200 мг/сут. в течение 45 месяцев обеспечивало примерно такой же эффект на смертность, частоту коронарных событий и инсульта, как и лечение диуретиками. Влияние ББ на вероятность возникновения фатального инсульта, по данным этого исследования, было достоверно более выраженным, чем влияние диуретиков [7].

Исследование MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) показало, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с ДАД 100-130 мм рт.ст. в течение 5 лет достоверно более существенно снижало общую смертность, смертность от ССЗ, смертность от ИБС и смертность от инсульта, чем лечение диуретиками [8]. Это исследование еще более укрепило мнение о том, что ББ являются основными препаратами в лечении АГ.

Одним из первых исследований, посеявших сомнения в универсальности ББ при лечении АГ, стало исследование MRC Old (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), в котором участвовали 4396 пожилых больных АГ. По данным этого исследования ББ (атенолол) оказал существенно меньшее влияние на вероятность возникновения мозгового инсульта и коронарных событий, чем диуретики [9]. Однако и после публикации результатов этого исследования ББ продолжали

рассматривать как ведущую группу АГП в лечении АГ.

Исследование STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension — 2) было одним из первых, где «старые» АГП, к которым относились ББ и диуретики, сравнивали с «новыми», к которым относили антагонисты кальция (АК) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [10]. Согласно полученным результатам ББ и диуретики не уступали по влиянию на смертность и вероятность осложнений АГ АК и ИАПФ.

Ряд исследований, проведенных впоследствии, поставил под сомнение первенство ББ в ряду АГП. Среди таких исследований в первую очередь необходимо упомянуть LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), в котором ББ атенолол, вызывая такое же, как и антагонист рецепторов ангиотензина (АРА) лозартан, снижение АД, существенно уступал последнему во влиянии на вероятность развития осложненной АГ, в первую очередь фатального и нефатального мозгового инсульта. При этом атенолол имел больше побочных действий, чем лозартан [11].

После получения результатов исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) появились основания утверждать, что длительная терапия, основанная на дигидропиридиновом АК амлодипине с добавлением ИАПФ периндоприла более чем у половины больных, имеет преимущества в отношении влияния на осложнения АГ, в первую очередь развития СД, по сравнению с терапией, основанной на ББ атенололе с добавлением диуретика бендрофлюметазид, более чем у половины больных [12].

Проведенные в последние года мета-анализы, обобщившие вклад разных АГП во влияние на исходы АГ, по-разному оценили роль ББ в лечении АГ. Если в одних отсутствовали существенные различия во влиянии на «конечные» точки между ББ и другими группами АГП [13], то в других было продемонстрировано, что ББ уступают другим АГП по эффекту на риск осложнений АГ, в первую очередь мозгового инсульта. Результаты таких мета-анализов привели некоторых исследователей к заключению, что ББ не должны оставаться в ряду основных АГП [14]. Это мнение нашло отражение в некоторых национальных рекомендациях по лечению АГ. Например, Британское общество кардиологов в 2006г внесло изменения в алгоритм выбора препарата при АГ, рекомендуя для больных > 55 лет основными препаратами считать АК или диуретики, а для больных < 55 лет — ИАПФ или АРА, практически не оставив места для ББ как препаратов первого выбора.

Следует заметить, однако, что подобные выводы в отношении ББ представляются все же несколько поспешными по ряду причин; в первую очередь

потому, что в большинстве исследований (MRC Old, LIFE, ASCOT-BPLA), где ББ «проиграли» препаратам других групп, в качестве ББ использовали ателнолол. Есть определенная вероятность того, что этот препарат может отличаться по влиянию на исход АГ при лечении другими ББ.

ББ, как известно, являются достаточно неоднородной группой препаратов, они сильно отличаются между собой по продолжительности действия, селективности эффекта в отношении β_1 -рецепторов, наличию дополнительных свойств. Поэтому вряд ли можно с такой уверенностью утверждать, что выводы упомянутых выше мета-анализов можно распространять на все ББ. Как ни странно, современные селективные ББ (бисопролол, небиволол, бетаксол) не использовались в крупных, контролируемых, рандомизированных исследованиях у больных АГ. В небольших и кратковременных работах у больных АГ высокоселективные ББ рекомендовали себя с наилучшей стороны.

В исследовании по сравнению эффективности бисопролола (10 мг/сут.) и ИАПФ эналаприла (20 мг/сут.), выполненном на 57 больных мягкой и умеренной АГ, бисопролол обладал несколько более выраженной антигипертензивной активностью. АД в положении лежа при приеме бисопролола снизилось со $163 \pm 2 / 102 \pm 1$ до $144 \pm 3 / 86 \pm 1$ мм рт.ст., а при приеме эналаприла — со $163 \pm 2 / 102 \pm 1$ до $148 \pm 3 / 90 \pm 1$ мм рт.ст. Побочные эффекты чаще наблюдались при приеме эналаприла. Оба препарата

положительно влияли на показатели качества жизни, причем различий между ними в этом выявлено не было [15].

Немаловажно также и то, что современные селективные ББ (в частности, бисопролол) обладают длительным периодом полувыведения, что позволяет поддерживать их клинический эффект в течение 24 часов при назначении 1 раз в сутки. Возможность однократного приема препарата очень важна, т. к. существенно улучшает приверженность больного назначенной терапии.

Подводя итог, следует отметить, что в настоящее время роль ББ в лечении АГ представляется весьма конкретной, она максимально четко отражена в Рекомендациях по лечению АГ, утвержденным Европейским обществом по АГ и Европейским обществом кардиологов в 2003г. Выбор препарата при АГ, согласно этому документу, советуют делать исходя из дополнительных показаний (особенностей течения болезни или сопутствующих заболеваний) к назначению или отсутствующих (заболеваний) к назначению тех или иных препаратов [4]. Для ББ такими дополнительными показателями являются наличие стенокардии, перенесенный ИМ, застойная сердечная недостаточность, различные виды тахикардий. Вряд ли кто-либо из современных специалистов рискнет утверждать, что при этих состояниях ББ существует реальная альтернатива. Неясным остается вопрос, каким именно ББ следует отдавать предпочтение при лечении АГ, однако на него могут дать ответ только результаты контролируемых исследований.

Литература

1. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. *Stroke* 1994; 25: 40-3.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291:97-104.
6. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-92.
7. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the NAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-72.
8. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 570-88.
9. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older patients: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
10. Hansson L, Lindholm L, Dahlof B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
11. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized study against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
12. Dahlof B, Sever P, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005, Published online September 4, 2005.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
14. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should β_1 -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
15. Breed J, Ciampicotti R, Tromp G, et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 750-5.

Поступила 28/04-2007