

ДИСКУССИИ

БЕТА-БЛОКАТОРЫ. О ЧЕМ УМАЛЧИВАЕМ?

Латфуллин И.А.

Медицинский университет, Казань

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) долгосрочно 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 АД, назначение бета-блокаторов улучшало качество жизни больных стенокардией напряжения; наконец, до последнего времени (рекомендации ВНОК по лечению АГ в том числе) бета-блокаторы причислялись к препаратам первой линии гипотензивных средств. Тогда откуда этот бум печатной продукции в защиту или сомнений о бета-блокаторах? И почему как-то стыдливо распространяется «дым» — «Нужны ли бета-блокаторы?» — без «огня»? А откуда этот «огонь»?

Мне кажется, 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 и даже были полностью проигнорированы отечественными кардиологами. Атенлол остался очень популярным в клинической практике и использовался как препарат сравнения в различных исследованиях (обращаю на это особое внимание). Пять лет спустя Carlberg B. et al. опубликовали мета-анализ эффективности атенолола при артериальной гипертензии [1]. Атенлол 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 артериальной гипертензии. 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 атенолол + диуретик). В другом мета-анализе, 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 [2]. 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 [6]. Проанализированы базы данных Medline, PubMed и EMBASE и найдено 12 исследований, включавших 94492 пациентов, страдающих артериальной гипертензией и принимающих в качестве препаратов первой линии бета-блокаторы. Целью исследования было проследить взаимосвязь их приема и развития сахарного диабета (СД) через год и позже от начала исследования. В результате оказалось, что лечение бета-блокаторами увеличивает риск развития СД на 22 % (относительный риск — 1,22; 95 % доверительный интервал — 1,12–1,33) по сравнению с другими антигипертензивными лекарствами (но не диуретиками). Предикторами СД в группе больных, леченных бета-блокаторами, по сравнению с другими были более высокие значения уровня глюкозы натощак, систолического и диастолического артериального давления. При регрессионном анализе было выявлено, что индекс массы тела был значимым предиктором СД. Риск диабета был выше при приеме атенолола у пожилых и в тех исследованиях, где эффективность бета-

Таблица 1

Атенлол против плацебо или контроля без фармакотерапии в лечении АГ (мета-анализ: n = 6 825 пациентов).

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

Таблица 2

**Атенолол против других гипотензивных средств в лечении артериальной гипертензии
(мета-анализ: n = 17 671 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

Примечание: * - статистическая достоверность.

блокаторов была ниже. Прием бета-блокаторов приводил к повышению риска инсультов на 15 % по сравнению с другими антигипертензивными агентами, но не влиял на общую смертность и инфаркт миокарда. В сообщении J. Widimsky («Европейский кардиолог по факсу», V.12, № 3 от 11.01.07 г.) 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 артериальной гипертензии.

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 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 CAFQ (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 лекарство» с изложением Британских рекомендаций выступил проф. Baxter и основное внимание уделил атенололу, не раскрыв механизма отрицательного действия препарата. В приватной беседе с конкретным вопросом: «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 по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что не может не сказываться на механизмах и эффектах действия препаратов. Например, установлено, что ряд бета-блокаторов обладает негативным метаболическим эффектом, уменьшая уровень липопротеидов высокой плотности и увеличивая риск развития сахарного диабета. Здесь следует отметить, что авторы отечественных статей, в основном, формируют мировоззрение врачей, «перепевая», хотя и не всегда корректно, исследования зарубежных авторов, забывая при этом исследования своих. Так, на сессии Кардиологического научного центра РАМН (23–24 января 1996 г., Москва) проф. Л.И.Ольбинская доложила о бетаксололе (локрен), который испытывался в трех клиниках — при Московской медицинской академии (Л.И.Ольбинская), Университете дружбы народов (В.С.Моисеев), КНЦ РАМН (Ю.А.Карпов). Были обследованы 28 мужчины и 78 женщин. Оказалось, что локрен вызывает выраженную брадикардию (ваготропный эффект); через 3 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. На этой же сессии проф. Ю.А.Карпов и соавт. привели данные 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 (локрен), тем значительнее дислипидемия (повышались ОХС, липиды низкой плотности, уменьшались липиды высокой плотности). В 2007 г.,

уже на фоне монотерапии локреном в течение 3 месяцев женщин климактерического возраста с АГ, мы получили аналогичные данные. Казалось бы, сомнений об отрицательном влиянии локрена на показатели липидов быть не должно, но вот журнал «Артериальная гипертензия» (т.13, № 4, 2007 г.), в рубрике «Дискуссия» публикует данные исследования, в дизайне которого до назначения бетаксолола получали монотерапию ингибиторами АПФ (ИАПФ) 70 % больных артериальной гипертензией, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) — 10 %, диуретиками — 4 %, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (амлодипин) в сочетании с диуретиком — 6 %, амлодипином в сочетании с ИАПФ — 4 % и амлодипином + 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 муссируется антисклеротическое действие ИАПФ и БРА), что, конечно же, в какой-то мере нивелировало отрицательный эффект локрена на показатели липидограммы, хотя в представленной в статье таблице прослеживается тенденция дислипидемии, но выводы статьи совсем иные.

Бета-блокаторы не исчезли из рекомендаций 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 первых линий терапии рекомендуются диуретики [4]. Британцы к первой линии 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, ко второй линии — комбинацию препаратов первой линии при неэффективности монотерапии и к третьей линии — сочетание ИАПФ, антагонистов кальция и диуретиков. Если тройная комбинация не ведет к достижению целевых уровней АД, рекомендуется усиление диуретической терапии и только затем — добавление альфа- или бета-блокаторов. Требуется также дополнительное обследование таких пациентов. Это положение, основанное на индивидуализированном под-

ходе с выбором препарата из всех пяти классов антигипертензивных средств, существует и в Европейских рекомендациях.

Странно, что по вышеприведенным исследованиям ни один из ведущих специализированных журналов не высказался конкретно. Попытка С.Н.Терещенко и И.В.Жирова в статье «Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии или Великобритании против остальной Европы» могла бы считаться исключением, если бы не заключение: «Претензии к бета-блокатору атенололу, выразившиеся в уменьшении значимости данной группы лекарственных средств при лечении артериальной гипертензии, следует считать не совсем обоснованными». Вот так, ни больше, ни меньше. Более того, в 5 номере журнала «Кардиология» (2008 г.) публикуется сравнительное исследование атенолола (!), хотя уже известно, что препарат имеет прогностически неблагоприятные эффекты, и ивабрадина (кораксана) у больных со стабильной стенокардией напряжения, дизайн которого 1:1 списан с исследования Tordif J.C., Ponikowsky P., Kahan T. (от имени научных исследователей Канады, Польши, Швеции) «Антиангинальная и антиишемическая эффективность If-ингибитора ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией, получающих стандартные дозировки бета-блокаторов» (в исследовании — атенолол в дозе 50 мг/сут в течение 4 месяцев) [7]. Авторы утверждают, что «добавление бета-блокатора (атенолола) и ивабрадина к стандартной терапии сопровождается достоверным уменьшением числа приступов стенокардии, суточной продолжительности ишемии», но только больных у них в 9 раз меньше, чем в исследовании зарубежных коллег.

Не удивительно, что в нашей стране огромное число врачей — кардиологов продолжают прописывать атенолол, в то время как всех продолжает удручать высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. А ведь главными редакторами журналов, публикующих эти статьи, являются известные в стране кардиологи...

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. Carlberg B. et al. — Lancet 2004, 364: 1684–9.
2. Braedly H.A. et al. — J.Hypertens 2006, 24: 131 – 41.
3. www.nice.org.uk/CG034 NICEguideline.
4. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 208: 2560–2572.
5. Guidline Committee 2003 ESH_ESC.J.Hypertens 2003; 21: 1011–1015.
6. Bangalore S. et al. — Am J Cardiol. — 2007. — 100: 1254 – 1262.
7. Tardif J.C. et al. — Abstract data on fail, accepted for ESC 2008.

Поступила 18/07-2008

© Латфуллин И.А., 2008.

420012, Россия, Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. КГМУ