

## ОТ КЛАСС-ЭФФЕКТА К УНИКАЛЬНОСТИ ЭФФЕКТА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

**А. Шевченко**, доктор медицинских наук,

**О. Шевченко**, доктор медицинских наук, профессор

РГМУ

**E-mail:** clin\_cardio@yahoo.com

*Высокоселективные БАБ (такие, как бисопролол), лишённые многих недостатков, свойственных препаратам предыдущих поколений, могут эффективно и безопасно использоваться в лечении артериальной гипертензии.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, β-адреноблокаторы, бисопролол.

β-Адреноблокаторы (БАБ) занимают важное место в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями благодаря их кардиопротективным, антиишемическим, антиаритмическим и противогипертензивным свойствам. У больных острым инфарктом миокарда (ИМ) применение БАБ позволяет уменьшить размеры зоны некроза и степень повреждения миокарда, предотвратить развитие осложнений. После перенесенного ИМ БАБ позволяют существенно улучшить прогноз и качество жизни больных за счет снижения риска развития повторного ИМ и внезапной смерти, связанной с нарушениями желудочкового ритма, а также за счет уменьшения приступов стенокардии на фоне улучшения перфузии миокарда, профилактики тахикардий и нормализации артериального давления (АД) [14].

Благодаря способности снижать уровень АД при различных формах артериальной гипертензии (АГ) [49, 53, 56] БАБ с начала 1980-х годов являются препаратами первого выбора для лечения больных АГ [10]. Противогипертензивное действие этой группы лекарственных средств реализуется несколькими путями. В то время как катехоламины активируют β<sub>1</sub>-адренорецепторы в миокарде, приводя к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и увеличению сократимости кардиомиоцитов, блокада действия БАБ приводит к урежению сердечного ритма, снижению сократимости миокарда, уменьшению сердечного выброса и АД [6, 13, 35].

БАБ оказывает антирениновое действие. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является важным фактором патогенеза АГ. Образование ренина регулируется β<sub>1</sub>-рецепторами, расположенными в клетках юкстагломерулярного аппарата нефрона [60]. БАБ заметно снижают секрецию ренина и проренина юкстагломерулярными клетками, что сопровождается уменьшением содержания ренина в плазме крови [37]. Так, даже однократный прием бисопролола сопровождался снижением активности ренина плазмы на 65%, и этот эффект сохранялся на протяжении последующих 7 сут [22]. Об эффективном влиянии БАБ на активность РААС свидетельствует и тот факт, что добавление к терапии БАБ ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) может не сопровождаться

дополнительным снижением АД. Вероятно, этим можно объяснить результаты исследования, показавшего, что назначение БАБ больным с хронической почечной недостаточностью, находящимся на диализе, сопровождается снижением риска развития сердечной недостаточности, общей смертности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [15].

Помимо влияния на ЧСС, сердечный выброс и активность РААС, антигипертензивное действие БАБ также связывают с нормализацией барорефлексов аорты и синокаротидного синуса, уменьшением симпатического тонуса ЦНС, снижением венозного возврата и объема плазмы крови, повышением эластичности сосудистой стенки, а также уменьшением негативного действия стрессорных факторов, приводящих к повышению выброса катехоламинов.

Тем не менее механизм антигипертензивного действия БАБ до конца не изучен. Появляется много новых данных о неоднородности влияния различных представителей класса БАБ на предотвращение риска развития осложнений, обусловленных АГ.

В то время как эффективность БАБ в отношении снижения риска нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также при использовании их в составе комбинированной терапии неконтролируемой или резистентной АГ не вызывает сомнений [1–5, 7, 8, 12], результаты ряда исследований и мета-анализов, опубликованных в последние годы, показали, что атенолол, а возможно, и другие представители этого класса лекарственных средств не только уступают другим антигипертензивным средствам в эффективности, но даже могут ухудшать прогноз у больных.

В 1998 г. F. Messerli и соавт. [51] опубликовали результаты мета-анализа, согласно которому атенолол оказался не столь эффективен, как тиазидовые диуретики, в предотвращении нежелательных сердечно-сосудистых событий, особенно когда использовался в качестве средства начальной терапии у больных АГ старшего возраста. В 10 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 16 164 больных целевые уровни АД на фоне приема атенолола достигались вдвое реже, чем при приеме тиазидового диуретика. Атенолол в монотерапии уступал тиазидовому диуретику по всем показателям эффективности, за исключением риска развития мозгового инсульта.

В. Carlberg и соавт. в 2004 г. [27] опубликовали результаты мета-анализа, целью которого было выяснить, снижает ли атенолол риск развития ИМ, мозгового инсульта или смерти у больных АГ. Результаты оказались неожиданными: в 8 рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых участвовали более 6000 больных, не было выявлено достоверных различий между атенололом и плацебо в отношении влияния на смертность от всех причин, смертность от ССЗ или риск развития ИМ. Анализ результатов 5 других исследований, в которых участвовали 17 671 больной, показал, что по сравнению с другими антигипертензивными средствами, на фоне приема атенолола чаще отмечались мозговой инсульт (относительный риск – ОР – 1,30; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,12–1,50) и смерть (ОР – 1,13; 95% ДИ 1,02–1,25).

Подобные результаты получены в англо-скандинавском исследовании ASCOT–BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [30]. После рандомизации 19 257 больным назначали дигидропири-

диновый антагонист кальция амлодипин, к которому при необходимости добавляли ИАПФ (периндоприл) или атенолол, а к последнему (если возникала необходимость) – тиазидовый диуретик (бендрофлуметиазид). Через 5,5 года наблюдения в группе больных, получавших амлодипин в комбинации с ИАПФ, по сравнению с больными, получавшими атенолол в комбинации с диуретиком, отмечалось достоверно меньшее количество мозговых инсультов (327 против 422; ОР – 0,77; 95% ДИ 0,66–0,89;  $p=0,0003$ ), реже развивались нежелательные сердечно-сосудистые события (1362 против 1602; ОР – 0,84; 95% ДИ 0,78–0,90;  $p=0,0001$ ) и достоверно меньше было смертей от всех причин (738 против 820; ОР – 0,89; 95% ДИ – 0,81–0,99;  $p=0,025$ ).

Проанализировав результаты 22 клинических исследований, в которых приняли участие 68 222 больных, S. Bangalore и соавт. [20] выявили, что у больных АГ урежение ритма сердца на фоне приема БАБ, и в первую очередь атенолола, сопровождалось повышением риска развития ИМ, мозгового инсульта и ХСН, а также общей смертности и смертности от ССЗ.

Как можно объяснить этот парадокс? С одной стороны, результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что у больных с высоким риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий изменения ЧСС предвещают возможность летального исхода и риска развития ИМ, независимо от уровня АД [42]. Ряд исследователей связывают положительный эффект БАБ с отрицательным хронотропным действием [41]. С другой стороны, если учесть особенности патогенеза ИБС и ХСН, можно заключить, что основной механизм положительного действия БАБ в первую очередь обусловлен снижением биодоступности катехоламинов.

Ряд авторов поддерживают гипотезу о диссинхронии пульсовой волны, объясняющую механизм потенциального негативного влияния пульсурежающих лекарственных средств у больных АГ. В норме отраженная пульсовая волна должна вернуться в устье аорты во время диастолы левого желудочка и способствовать усилению кровотока в коронарных артериях. Однако на фоне урежения сердечного ритма происходит десинхронизация, характеризующаяся тем, что возвращенная пульсовая волна накладывается на систолическую пульсовую, в результате чего происходит парадоксальное повышение систолического давления в аорте и ухудшение коронарного кровотока [50]. Этим феноменом можно объяснить и результаты исследования ASCOT SAFE (Conduit Artery Function Evaluation study) [62], показавшего, что на фоне приема атенолола давление в центральной аорте снижается в меньшей степени, чем в плечевой артерии. Возникает вопрос: какое влияние могут оказывать на синхронность возвращения отраженной пульсовой волны другие представители БАБ?

БАБ представляют собой гетерогенный класс лекарственных средств. Общим для всех представителей этого класса является механизм, посредством которого они уменьшают биодоступность катехоламинов, предотвращая неблагоприятное действие последних на ткани и органы. Отрицательные результаты, полученные в исследованиях с одним БАБ, вероятно, не следует автоматически экстраполировать на других представителей этого класса. Так, I. Aursnes и соавт. [18], проанализировав результаты 14 исследований, установили, что у больных, которым назначали

атенолол, частота развития ИМ была на 13% выше, чем у получавших другие БАБ.

БАБ различаются между собой способностью растворяться в воде и липидах, что определяет их биодоступность и пути выведения из организма. Гидрофильный атенолол всасывается в желудочно-кишечном тракте не полностью и практически не проникает через гематоэнцефалический барьер; выводится в неизменном виде через почки. В связи с этим у больных с нарушенной клубочковой фильтрацией (больные с хронической почечной недостаточностью, лица старшего возраста) выведение препарата нарушается и риск развития побочных действий существенно возрастает [16].

Липофильные БАБ, к которым относятся пропранолол, метопролол и небиволол, быстро и полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, но при этом могут интенсивно метаболизироваться в стенке кишечника и печени. Они легко проникают через гематоэнцефалический барьер, с чем связывают ряд нежелательных побочных действий – таких, как сонливость, нарушения концентрации внимания и депрессии [31]. При этом липофильные БАБ могут накапливаться у лиц с пониженной функцией печени (печеночная или сердечная недостаточность, цирроз печени, пожилой возраст) [58]. Бисопролол обладает амфифильными свойствами, вследствие чего характеризуется высокой биодоступностью и выводится в равных пропорциях с желчью и мочой, поэтому у больных с умеренной почечной или печеночной недостаточностью нет необходимости в коррекции дозы [24]. При нарушении функции почек скорость выведения бисопролола зависит от клиренса креатинина, однако лишь при тяжелой почечной недостаточности период полувыведения препарата увеличивается с 10,0 до 18,5 ч [40]. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, благодаря чему обеспечивается постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [28, 43]. Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема 1 раз в сутки, отсутствие необходимости корректировать дозу при нарушении функции печени и почек, у пожилых пациентов, а также при совместном применении с другими лекарственными препаратами.

БАБ значительно различаются по степени кардиоселективности, от которой, в первую очередь, зависит вероятность развития побочных действий – таких, как периферическая вазоконстрикция, повышение периферического сосудистого сопротивления и тонуса мускулатуры бронхов, неблагоприятное влияние на метаболизм липидов и глюкозы, увеличение инсулинорезистентности (ИР) [47]. Карведилол, помимо БАБ, блокирует  $\beta_1$ -адренорецепторы, вследствие чего снижается тонус периферических артерий. Важно отметить, что кардиоселективность БАБ является относительным показателем, и при повышении дозы она снижается. В связи с этим имеет значение степень кардиоселективности БАБ. Так, атенолол и метопролол обладают умеренной степенью кардиоселективности [9], а у бисопролола и небиволола она значительно выше, чем у атенолола и метопролола. Интересно, что во многих исследованиях, проведенных с целью сравнения кардиоселективности бисопролола и небиволола, получены противоречивые результаты, что зависело от условий эксперимента, материалов и методов исследования. Так, A. Bundkirchen и соавт. на материале 5 донорских сердец, используя в качестве лиганда [ $^3$ H]4-(3-бутиламино-2-гидроксипропокси)-бензи-

мидазол, нашли, что  $\beta_1$ -селективность небиволола в 3,5 раза превосходит таковую бисопролола [25]. В то же время С. Мааск и соавт., исследуя материал, полученный из 21 сердца и используя в качестве лиганда гуанилил-имидодифосфат, пришли к заключению, что бисопролол в 5 раз более селективен в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов, чем небиволол [45]. При этом, несмотря на некоторую разноречивость результатов, ни у кого из исследователей не возникло сомнений в том, что кардиоселективность бисопролола и небиволола значительно выше, чем других БАБ.

Некоторые БАБ могут оказывать нежелательное влияние на обмен липидов и глюкозы и повышать риск развития сахарного диабета за счет увеличения массы тела, нарушения опосредованного через  $\beta_2$ -адренорецепторы выброса инсулина клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [19], а также нарушения утилизации глюкозы клетками скелетных мышц на фоне ухудшения микроциркуляции [44]. Однако следует отметить, что выраженность влияния на показатели липидного и углеводного обмена у разных БАБ отличается. Так, в исследовании GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [19] 1235 больным сахарным диабетом типа 2, получавшим ИАПФ, дополнительно назначали БАБ карведилол или метопролол. Добавление к терапии карведилола сопровождалось благоприятным влиянием на гликемию, ИР, микроальбуминурию и массу тела, в то время как на фоне метопролола отмечалось ухудшение этих показателей.

На фоне длительного приема кардиоселективного бисопролола не отмечено ухудшения состояния липидного и углеводного обмена [33].

Интересные результаты, свидетельствующие о благоприятном влиянии бисопролола на инсулиновые рецепторы, получили L. Dominguez и соавт. Больным АГ на протяжении 8 нед назначали бисопролол (5 мг/сут) или каптоприл (50 мг/сут). К концу периода наблюдения уровень глюкозы натощак и показатели ИР в группах достоверно не отличались. Сравнение стимулированной инсулином активности тирозинкиназы, которую оценивали, изучая фосфорилирование экзогенного субстрата поли-ГЛУ80-ТИР20, показало, что в то время как каптоприл улучшал чувствительность инсулиновых рецепторов, прием бисопролола способствовал повышению их максимальной активности, и ни каптоприл, ни бисопролол не повлияли на аффинность рецепторов к инсулину [32].

Одной из причин отрицательных результатов исследований по изучению эффективности БАБ в качестве антигипертензивных средств в первичной профилактике считают возрастную состав участников исследований. Действительно, средний возраст больных превышал 60–65 лет. Как показали результаты фремингемского исследования, у лиц старшего возраста АГ развивается на фоне пониженной эластичности артериальной стенки и повышенного системного сосудистого сопротивления, в то время как в более молодом возрасте АГ развивается на фоне высокого сердечного выброса и гипердинамического типа кровообращения с низким пульсовым давлением [34], т.е. более эффективно БАБ должны снижать уровень АД у молодых. Так, мета-анализ результатов 21 исследования с участием 145 811 больных показал, что в возрасте моложе 60 лет БАБ снижали риск нежелательных сердечно-сосудистых событий на 14%, не уступая другим антигипертензивным

средствам, в то время как у больных АГ старше 60 лет использование БАБ в монотерапии не сопровождалось снижением риска развития ИМ или смерти, а риск развития мозгового инсульта был выше на 18% [39]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что в отсутствие других показаний БАБ не следует использовать в монотерапии для лечения АГ у больных старше 60 лет.

С другой стороны, некоторые БАБ могут эффективно применяться у лиц старшего возраста. Так, анализ результатов длительных наблюдений показывает, что антигипертензивное действие бисопролола одинаково как в молодом, так и в старшем возрасте [23]. В одном из исследований наблюдалось снижение диастолического АД до целевого уровня на фоне приема бисопролола в монотерапии у 80% лиц старше 60 лет [54]. По результатам другого исследования, у больных старше 60 лет бисопролол в дозе 10 мг/сут 1 раз в день более эффективно снижал уровень систолического и диастолического АД, чем атенолол в дозе 100 мг/сут [52] или нифедипин-ретард в дозе 40 мг/сут, но при этом лучше переносился [17, 48].

Важно отметить, что результаты отдельных исследований и мета-анализов, свидетельствующие о недостаточной эффективности БАБ в первичной профилактике нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных АГ, касались только использования БАБ в качестве монотерапии. В то же время, согласно современным представлениям о тактике лечения АГ, наиболее эффективного и безопасного снижения уровня АД и предотвращения нежелательных сердечно-сосудистых событий можно добиться только при использовании комбинированной терапии.

В патогенезе АГ участвуют несколько различных механизмов. АГ нередко сопутствуют другие заболевания, которые могут быть ее осложнениями или развиваться независимо. В связи с этим назначение нескольких лекарственных средств с разными механизмами действия в невысоких дозах позволяет добиться хорошего эффекта на фоне минимального риска развития побочных действий. Более того, при назначении лекарственных средств разных классов может наблюдаться взаимная нейтрализация побочных проявлений.

Сочетание бисопролола с гидрохлортиазидом в низких дозах не оказывает негативного влияния на показатели липидного и углеводного обмена и эффективно снижает АД [55]. Бисопролол в дозе 2,5 мг в сочетании с гидрохлортиазидом в дозе 6,25 мг у больных изолированной АГ старше 60 лет более эффективно снижал уровень АД, чем амлодипин в дозе 5 мг в виде монотерапии, и переносился так же хорошо [21]. Результаты недавно опубликованного сравнительного исследования с участием 1305 больных в возрасте  $65,9 \pm 9,9$  года (30–79 лет) показали, что комбинация БАБ с тиазидовым диуретиком, чуть уступая сочетанию тиазидового диуретика с ИАПФ, существенно превосходит комбинацию антагониста кальция с диуретиком в предотвращении развития ИМ [57].

У больных АГ с ИБС БАБ хорошо сочетаются с дигидропиридиновыми антагонистами кальция и нитратами. Показано, что совместное назначение бисопролола с амлодипином дает значительно более выраженный гипотензивный и антиангинальный эффект, чем каждый из препаратов в отдельности, побочные же эффекты каждого из препаратов при совместном назначении нивелируются [11].

Во многих клинических исследованиях доказана целесообразность использования БАБ у больных АГ в сочетании с ИБС или нарушениями сердечного ритма. Получены убедительные доказательства того, что БАБ эффективно улучшают прогноз у больных, перенесших ИМ. При этом нормализация уровня АД сопровождается уменьшением количества приступов стенокардии и эпизодов безболевого ишемии и повышением толерантности к физической нагрузке.

Кардиопротективное, антиишемическое и антиангинальное действие БАБ обусловлено в первую очередь блокированием  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда, приводящим к снижению потребления миокардом кислорода, увеличению продолжительности диастолы, что улучшает перфузию миокарда. I. Sipahi и соавт. изучили результаты исследований REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, и ASTEROID, в которых участвовали 1515 больных ИБС. В этих исследованиях выполняли повторные внутрикоронарные УЗИ с целью изучения влияния статинов на прогрессирование коронарного атеросклероза. Мета-анализ результатов этих исследований показал, что при приеме БАБ, как и на фоне лечения статинами, отмечается существенное замедление прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, независимо от уровня АД, содержания липидов в крови или перенесенного ИМ [59].

В исследовании TIBBS [61], в котором изучалось влияние бисопролола на ишемию миокарда у больных стабильной стенокардией, помимо доказательств выраженного антиангинального действия бисопролола, получены важные данные влияния препарата на прогноз у больных стенокардией напряжения. Оказалось, что риск смерти, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, необходимость в проведении реваскуляризации находились в прямой зависимости от количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда. Уменьшение таких эпизодов на фоне антиангинальной терапии сопровождалось улучшением прогноза.

БАБ являются средствами выбора в лечении различных нарушений ритма сердца, а также при заболеваниях, сопровождающихся увеличением ЧСС (тиреотоксикоз). Так, одной из главных задач лечения больных с постоянной формой фибрилляции предсердий является предупреждение развития тахикардии. В этом случае БАБ эффективно уменьшают ЧСС благодаря увеличению длительности рефрактерного периода атриовентрикулярного соединения. У больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии БАБ позволяют поддерживать правильный синусовый ритм. В одном из исследований показано, что бисопролол предотвращал развитие рецидивов у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии после проведения кардиоверсии так же эффективно, как и антиаритмический препарат III класса соталол. Однако при одинаковой эффективности бисопролол, не оказывавший проаритмического действия, был более безопасен [26].

БАБ обладают способностью предотвращать развитие жизнеопасных желудочковых аритмий у больных с высоким риском внезапной смерти. По данным проведенного мета-анализа [38], снижение сердечной смертности у больных с высоким риском внезапной смерти на фоне лечения БАБ оказалось большим, чем при использовании ИАПФ [38]. В исследовании CIBIS продемонстрирована способность бисопролола достоверно снижать риск внезапной смерти у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН [29, 36].

Таким образом, АГ является важным фактором риска ССЗ, особенно у лиц, перенесших ИМ, мозговой инсульт и больных с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом. Комбинированная терапия в лечении АГ имеет преимущество перед монотерапией, и для адекватного снижения уровня АД и предотвращения нежелательных сердечно-сосудистых событий возникает необходимость назначения 2 и более антигипертензивных средств, подобранных с учетом индивидуальных особенностей больного. БАБ, занявшие значимое место в лечении больных АГ с начала 1980-х годов, не утратили своей роли. В то же время необходимо пересмотреть отношение к отдельным представителям этого класса. Ряд исследований и мета-анализов, проведенных в последние годы с участием большого контингента больных, продемонстрировал, что атенолол оказался не лучшим средством для лечения АГ по сравнению с другими БАБ, ИАПФ, диуретиками и антагонистами кальция при лечении больных АГ. БАБ другого поколения, одним из которых является высокоселективный бисопролол, обладают лучшими фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами, чем атенолол, и эффективно снижают риск нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных АГ, независимо от наличия сопутствующей ИБС. Использование данного БАБ в комбинации с дигидропиридиновым антагонистом кальция или тиазидовым диуретиком позволяет добиваться более эффективного снижения уровня АД и риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий.

В клинических исследованиях показана эффективность высокоселективного БАБ бисопролола в снижении риска развития ИМ, мозгового инсульта и внезапной смерти у больных АГ, ИБС, с ХСН. Уникальные фармакокинетические свойства препарата позволяют применять его в лечении широкого круга больных с ССЗ.

*Список литературы см. на сайте: [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### FROM EFFECT CLASS TO ORIGINALITY OF SOME REPRESENTATIVES OF $\beta$ -ADRENOBLOCKERS

*A. Shevchenko, MD; Professor O. Shevchenko, MD*

*The Russian State Medical University*

*Highly selective  $\beta$ -adrenoblockers (such as bisoprolol) that are devoid of many disadvantages that are typical of drugs of previous generations may be effectively and safely used in the treatment of arterial hypertension.*

**Key words:** arterial hypertension,  $\beta$ -adrenoblockers, bisoprolol.