

# β-Адреноблокаторы при сердечно-сосудистых заболеваниях: фокус на метопролол

Г.А.Барышникова, И.И.Степанова, Н.А.Кудрявцева

ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ

## Резюме

В статье представлены данные о терапевтической эффективности β-адреноблокаторов при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Рассмотрены основные механизмы фармакологического действия препаратов этого класса. В сравнении с другими β-адреноблокаторами обсуждаются фармакодинамические и фармакокинетические особенности метопролола сукцината пролонгированного действия, его преимущества перед короткодействующими препаратами, его влияние на течение хронической сердечной недостаточности. На основании результатов рандомизированных клинических исследований сделан вывод о высокой терапевтической эффективности и безопасности метопролола сукцината с пролонгированным действием.

**Ключевые слова:** β-адреноблокаторы, метопролол сукцинат, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

## Beta-adrenergic blocking agent in cardiovascular disease: focus on metoprolol

GABarysnikova, IISStepanova, NAKudryavtseva

## Summary

This article presents the data on the therapeutic efficacy of beta-adrenergic blocking agents in ischemic heart disease, chronic heart failure (CHF), arterial hypertension. We analyzed the basic pharmacological mechanism of action of these drugs class. The comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of metoprolol succinate retard with other beta-adrenoreceptor-blocking agents showed metoprolol succinate advantage over the short-term drugs for treatment of CHF. According to the results of randomised clinical trials we determined high therapeutic efficacy and safety of metoprolol succinate retard.

**Key words:** beta-adrenergic blocking agent, metoprolol succinate, ischemic heart disease, chronic cardiac failure, arterial hypertension.

## Сведения об авторах

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Кудрявцева Наталья Александровна – ассистент каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

На протяжении многих лет β-адреноблокаторы (β-АБ) играют очень важную роль в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. И это неслучайно, так как β-АБ оказывают гипотензивное, антиишемическое, противоаритмическое действие, улучшают прогноз при сердечной недостаточности (СН) и после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Признание роли β-АБ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний иллюстрирует тот факт, что создатель первого β-АБ J. Black в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии, а создание β-АБ назвали «величайшим прорывом в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад».

Практически сразу β-АБ начали применяться при ишемической болезни сердца – ИБС (при стенокардии, безболевой ишемии миокарда, ИМ), при артериальной гипертензии (АГ), значительно позже – при хронической сердечной недостаточности (ХСН) разной этиологии, гипертрофической кардиомиопатии, мигрени.

Основными показаниями к применению β-АБ при АГ являются стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, ХСН, нарушения ритма сердца, глаукома [1, 2].

При отсутствии абсолютных противопоказаний (бронхиальная астма, нарушения атриовентрикулярной проводимости высоких степеней) β-АБ назначают всем больным с ИБС, особенно после перенесенного ИМ и реваскуляризации миокарда с целью улучшения прогноза [3, 4]. Исключением является вазоспастическая стенокардия, при которой целесообразно назначение антагонистов кальция, оказывающих прямое вазодилатирующее действие на коронарные артерии.

При АГ β-АБ не только снижают уровень артериального давления (АД), но и способны предотвратить развитие ХСН. В метаанализе S. Bangalore было показано, что частота развития новых случаев СН при приеме β-АБ была на 23% ниже по сравнению с плацебо, что было связано непосредственно со снижением уровня АД [5], т.е. β-АБ могут применяться не только при лечении, но и для профилактики ХСН.

По влиянию на β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адренорецепторы β-АБ разделяют на неселективные (влияющие на два подтипа рецеп-

торов) и кардиоселективные (влияющие преимущественно на β<sub>1</sub>-адренорецепторы). Кардиоселективные β-АБ столь же эффективны, как и неселективные, но лучше переносятся, значительно реже вызывают ухудшение бронхиальной проходимости, нарушения углеводного и липидного обмена, ухудшение периферического кровообращения, поскольку именно с блокадой β<sub>2</sub>-адренорецепторов связаны упомянутые побочные эффекты.

К кардиоселективным β-АБ относятся бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксоллол, небиволол [6]. Необходимо помнить, однако, что при назначении β-АБ в высоких дозах селективность может утрачиваться.

β-АБ с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол, пиндоллол, ацебутолол и др.) в настоящее время практически не применяются, поскольку их эффективность в отношении улучшения прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно после перенесенного ИМ, существенно ниже.

β-АБ различаются также по фармакокинетическим свойствам. В зависимости от способности растворяться в жирах или в воде β-АБ делятся на липофильные и гидрофильные. Липофильные β-АБ, например пропранолол, быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, проникают через гематоэнцефалический барьер, метаболизируются в печени (для них характерен эффект пресистемного метаболизма), экскретируются с желчью. Гидрофильные β-АБ (атенолол, надолол) хуже всасываются из желудочно-кишечного тракта, не проникают через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируются в печени и выдвигаются в основном с мочой, поэтому при почечной недостаточности необходимо корректировать их дозу.

Лечение β-АБ не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС, так как возможно развитие синдрома отмены в виде утяжеления стенокардии, вплоть до развития ИМ и внезапной смерти. При необходимости прекратить прием препарата дозу следует снижать постепенно.

Одним из наиболее часто назначаемых и хорошо изученных β-АБ является метопролол – блокатор β<sub>1</sub>-адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности. Наибольшее признание получил метопролола

сукцинат CR/XL (Беталок ЗОК), изготавливаемый по особой технологии, обеспечивающей стабильную концентрацию в крови после применения 1 раз в сутки, и доказавший свою эффективность во многих крупных рандомизированных исследованиях. За 40 лет применения метопролола сукцината CR/XL подтверждены его эффективность и безопасность при ИБС, АГ, ХСН, нарушениях ритма. Таблетки метопролола сукцината CR/XL представляют из себя множественные гранулы с контролируемым высвобождением, обеспечивающим постепенное (в течение 20 ч) всасывание действующего вещества (рис. 1) [7]. Подобная форма высвобождения препарата позволяет поддерживать практически постоянную (zero order kinetics) концентрацию препарата в плазме крови, обеспечивая устойчивый клинический эффект ( $\beta_1$ -блокаду) в течение более чем 24 ч и лучшую переносимость, в отличие от обычного метопролола тартрата, при назначении которого отмечаются выраженные колебания концентрации препарата в крови (рис. 2) [8].

**Ишемическая болезнь сердца**

$\beta$ -АБ оказывают антиангинальный эффект как за счет снижения потребности миокарда в кислороде (урежение частоты сердечных сокращений – ЧСС, снижение АД и сократительной способности миокарда), так и за счет увеличения доставки к миокарду кислорода (удлинение диастолы, улучшение коллатерального кровотока), кроме того,  $\beta$ -АБ оказывают антиаритмическое и антифибрилляторное действие, благодаря чему снижают риск развития нарушений ритма и внезапной смерти в момент развития ишемии миокарда [9, 10].

В ряде клинических исследований доказана высокая антиангинальная эффективность метопролола сукцината при лечении стабильной стенокардии [11–13].

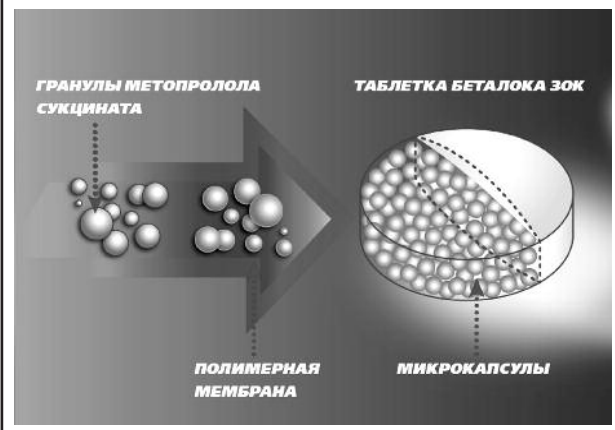
Группа исследователей IMAGE Study Group провела проспективное многоцентровое исследование 280 пациентов со стабильной стенокардией. В группе больных, получавших метопролола сукцинат 200 мг 1 раз в сутки, через 6 нед было отмечено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке ( $p < 0,05$ ) [14].

K.Egstrup и соавт. сравнили эффективность при стабильной стенокардии метопролола сукцината CR/XL в дозе 200 мг 1 раз в сутки и метопролола в традиционной лекарственной форме в дозе 100 мг 2 раза в сутки [15]. Частота приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине были сопоставимы в двух группах, однако при проведении теста с физической нагрузкой в группе метопролола сукцината CR/XL достоверно позже появлялись депрессия сегмента ST на электрокардиограмме (6,1 мин против 5,5 мин;  $p < 0,05$ ) и ангинозные боли (5,3 мин против 5,1 мин;  $p < 0,05$ ).

При назначении метопролола в первые часы острого ИМ уменьшается зона повреждения, снижается частота желудочковых аритмий, снижается летальность [16], особенно у больных с клинически выраженной СН [17]. После завершения исследований MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) и COMMIT/CCS-2 (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) также было доказано достоверное снижение абсолютного риска повторного инфаркта и фибрилляции желудочков [18, 19], определены показания к применению  $\beta$ -АБ, и метопролола в частности, в остром периоде ИМ. В настоящее время и в России, и за рубежом при ИМ  $\beta$ -АБ назначаются внутрь с первых часов заболевания при отсутствии противопоказаний к их применению, клинически выраженной СН, низком риске кардиогенного шока (класс IV) [20–22].

Эффективность  $\beta$ -АБ при вторичной профилактике была доказана при метаанализе клинических исследований, включающих более 35 тыс. пациентов, перенесших ИМ. Снижение риска развития тяжелых осложнений (смерти от сердечно-сосудистых причин, внезапной смерти и повторного ИМ) составило 20–25% [23–25].

**Рис. 1. Структура таблетки препарата Беталок ЗОК (замедленного высвобождения).**



**Рис. 2. Изменение концентрации в крови при приеме разных доз метопролола сукцината замедленного высвобождения и обычного метопролола.**

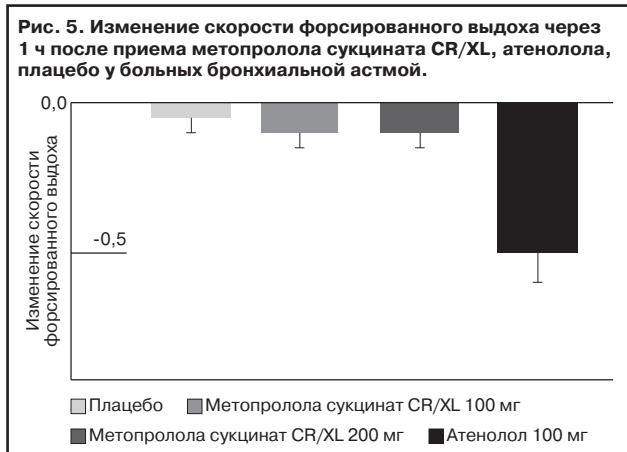
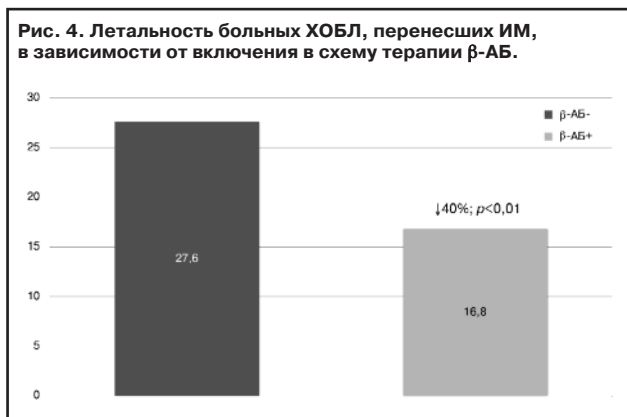
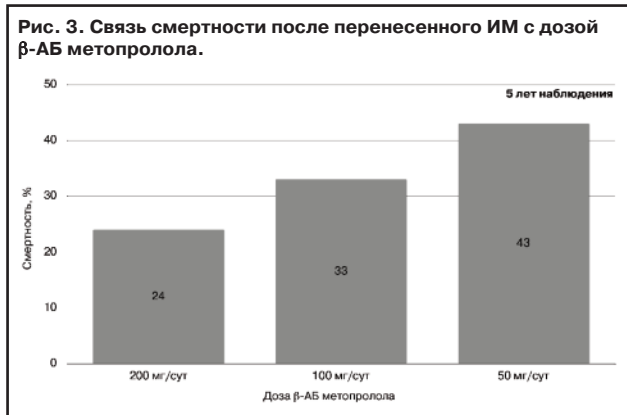


Метопролол относится к  $\beta$ -АБ (метопролол, пропранолол, тимолол, ацебутолол, карведилол), для которых доказана способность достоверно улучшать отдаленный прогноз больных, перенесших ИМ [26–28].

Следует помнить, что эффект  $\beta$ -АБ в отношении улучшения прогноза после перенесенного ИМ является дозозависимым, и при назначении  $\beta$ -АБ в низкой дозе эффективность может оказаться сниженной, т.е. риск повторного ИМ и сердечно-сосудистого осложнения в целом будет выше (рис. 3) [29]. В то же время, по данным S.Viskin [30], лишь 11% больных получали  $\beta$ -АБ после перенесенного ИМ в дозах, эффективность которых была доказана в крупных клинических исследованиях.

Нередко отказ от назначения  $\beta$ -АБ объясняют наличием у пациента сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД) и пр. Однако  $\beta$ -АБ улучшают прогноз после перенесенного ИМ и при указанных заболеваниях. У пациентов с СД, принимавших  $\beta$ -АБ, смертность в течение 1 года после ИМ была вдвое ниже по сравнению с больными СД, которым  $\beta$ -АБ не назначались [31]. При ретроспективном анализе результатов лечения 115 015 больных, перенесших ИМ в возрасте 65 лет и старше, было установлено, что применение  $\beta$ -АБ позволяет снизить смертность в течение 1 года на 40%, в том числе у больных СД [32] и ХОБЛ (рис. 4) [33]. При выборе  $\beta$ -АБ следует учитывать, что метопролола сукцинат CR/XL даже в дозе 200 мг/сут практически не влияет на бронхиальную проходимость в отличие от атенолола (рис. 5) [33].

Как известно, основным критерием назначения  $\beta$ -АБ в оптимальной дозе служит достигнутая ЧСС 55–60 уд/мин. А при тяжелой рефрактерной стенокардии допускается уменьшение ЧСС до 50 уд/мин при условии хорошей переносимости пациентом и отсутствии нарушений атриовентрикулярной проводимости. В этой



связи важно отметить, что при использовании метопролола сукцината CR/XL в дозе 100–200 мг у большинства больных удается достичь рекомендованной ЧСС (рис. 6) [11]. В трехнедельном рандомизированном перекрестном исследовании, включавшем 15 пациентов с ХСН, метопролола сукцинат (200 мг 1 раз в день) более эффективно, чем быстро высвобождающийся метопролол (50 мг 3 раза в день), снижал максимальную ЧСС при физической нагрузке. Кроме того, в группе больных, принимавших метопролол с пролонгированным действием, среднесуточное количество сердечных сокращений было на 7 тыс. меньше, чем при приеме быстро высвобождающегося метопролола [34].

### Артериальная гипертензия

Антигипертензивное действие β-АБ реализуется благодаря уменьшению сердечного выброса из-за снижения сократительной способности миокарда левого желудочка, изменению барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса, тормозящему влиянию на сосудодвигательные центры продолговатого мозга. Кроме того, снижается активность симпатoadrenalовой системы и ренин-ангиотензиновой системы (снижение

секреции ренина). Гипотензивный эффект наступает через 2–5 дней, достигая максимума через 6–8 нед.

Согласно современным Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ использование β-АБ показано при наличии у пациентов сопутствующих АГ стенокардии напряжения, перенесенного ИМ, ХСН, тахикардии, глаукомы, беременности [1].

Метопролола сукцинат, благодаря уникальным особенностям фармакокинетики (стабильность концентрации в крови), обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект на протяжении суток при однократном приеме без резкого снижения АД, а также выраженных колебаний АД в течение суток [35].

Антигипертензивный эффект метопролола сукцината SR/XL был подтвержден во многих рандомизированных исследованиях [36–38]. Рекомендуемая начальная доза метопролола сукцината для пациентов с АГ составляет 50 мг 1 раз в сутки. При необходимости можно увеличить дозу до 100–200 мг 1 раз в сутки или начать комбинированную антигипертензивную терапию.

Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ впервые была продемонстрирована в исследовании MAPHY. Было показано, что при терапии метопрололом достоверно снижается общая и сердечно-сосудистая смертность, главным образом за счет предупреждения смерти от ИБС и инсульта, а также снижения частоты внезапной смерти [39].

В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях BCAPS и ELVA было продемонстрировано наличие у метопролола сукцината антиатеросклеротического эффекта. В исследовании BCAPS при назначении метопролола сукцината в дозе 25 мг 1 раз в сутки практически здоровым лицам, имеющим, однако, атеросклеротическое поражение сонных артерий, через 36 мес отмечено достоверное замедление увеличения толщины комплекса интима–медиа сонных артерий ( $p < 0,001$ ), а также достоверное снижение общей смертности и частоты сердечно-сосудистых событий (рис. 7) [40]. В исследовании ELVA при назначении метопролола сукцината по 100 мг/сут больным с тяжелой гиперхолестеринемией и признаками атеросклероза сонных артерий уже через 1 год в группе метопролола сукцината в комбинации с флувастатином обнаружено достоверное уменьшение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий, сохранившееся через 3 года, тогда как в контрольной группе (плацебо + флувастатин) она увеличилась [41].

### Нарушения ритма сердца

Как известно, β-АБ по классификации противоаритмических препаратов относятся ко II классу, причем считаются наиболее безопасными, особенно в сравнении с антиаритмическими препаратами IC-класса, известными своим аритмогенным действием.

При применении β-АБ сокращается длительность потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса–Пуркинье (укорачивается интервал QT), замедляется проводимость в атриовентрикулярном соединении, увеличивается продолжительность эффективного рефрактерного периода.

Наряду с другими липофильными β-АБ метопролол рассматривается как надежное средство для устранения прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий, связанных с ишемией миокарда, и тем самым – для профилактики внезапной смерти [42]. Предполагается, что липофильные β-АБ проникают через гематоэнцефалический барьер и поддерживают высокий парасимпатический тонус во время стресса, т.е. защитное антифибрилляторное действие метопролола связывают с наличием антиишемического эффекта, обусловленного не только β<sub>1</sub>-блокадой, но и сохранением тонуса *nervus vagus* [43].

По данным метаанализа 31 рандомизированного исследования, проведенного S.Nuttall и соавт., β-АБ досто-

верно снижают частоту внезапной смерти у больных, перенесших ИМ [44]. Кроме этого, β-АБ являются препаратами выбора в профилактике желудочковых тахикардий, связанных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (long QT) [45, 46].

β-АБ широко и успешно применяются у больных с предсердной тахикардией, трепетанием и фибрилляцией предсердий с целью урежения частоты желудочкового ритма.

С целью оценки антиаритмического эффекта метопролола сукцината проводилось двойное слепое исследование у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. После восстановления синусового ритма 394 пациента были рандомизированы в группы метопролола сукцината и плацебо. Частота рецидивов мерцания предсердий составила 48,7% в группе метопролола сукцината, 59,9% – в группе плацебо ( $p=0,005$ ). В случае возникновения очередного пароксизма мерцательной аритмии у пациентов, получавших метопролола сукцинат, ЧСС была значительно ниже (98 уд/мин) по сравнению с группой плацебо (107 уд/мин).

### Хроническая сердечная недостаточность

β-АБ относятся к одной из основных групп препаратов для медикаментозного лечения ХСН, хотя долгие годы наличие ХСН считалось противопоказанием к их назначению. Метаанализ 16 рандомизированных исследований [47] и ряд научных обзоров [48–50] продемонстрировали способность β-АБ снижать смертность при ХСН, улучшать отдаленный прогноз и замедлять прогрессирование заболевания. В настоящее время препараты этого класса при отсутствии противопоказаний рекомендуются всем пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса – ФВ<40%), но преодолеть предубеждение врачей по отношению к применению β-АБ при ХСН пока не удается, частота их применения при ХСН остается низкой.

Применение β-АБ при ХСН патогенетически обосновано, поскольку при ХСН имеет место хроническая гиперактивация симпатoadреналовой системы, предопределяющая плохой прогноз. При ХСН β-АБ оказывают следующие положительные эффекты: уменьшают выраженность ишемии миокарда (ИБС – одна из причин развития ХСН), уменьшают количество кардиомиоцитов, находящихся в состоянии гипертрофии, повышают плотность и аффинность β-адренорецепторов, резко сниженные у больных с ХСН, оказывают антиаритмическое и антифибрилляторное действие, снижая риск внезапной смерти.

Эти благоприятные влияния приводят к уменьшению ЧСС, снижению электрической нестабильности миокарда, уменьшению выраженности патологического ремоделирования сердца (уменьшению гипертрофии миокарда и сокращению полостей сердца), нормализации диастолической функции левого желудочка, увеличению сердечного выброса, повышению вариабельности ритма сердца. На сегодняшний день самые прочные позиции у β-АБ именно при ХСН и дисфункции левого желудочка (уровень доказательности I класс А).

При ХСН начинают прием β-АБ с минимальной дозы с постепенным ее увеличением в течение нескольких недель, обычно каждые 2 нед первоначально выбранную дозу β-АБ удваивают. Для лечения ХСН в настоящее время применяют 4 препарата: бисопролол (максимальная суточная доза 10 мг), метопролол (100–200 мг), карведилол (50–100 мг), небиволол (10 мг/сут) [51, 52].

Эффективность метопролола сукцината CR/XL при ХСН была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT–HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), в котором был включен 3991 пациент с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и ФВ<40% (средняя ФВ 28%). Большинство больных получали также терапию диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и дигоксидом. Начальная доза метопролола су-

Рис. 6. Частота достижения ЧСС 50–65 уд/мин у больных с ИБС при приеме 100–200 мг 1 раз в сутки Беталока ЗОК.

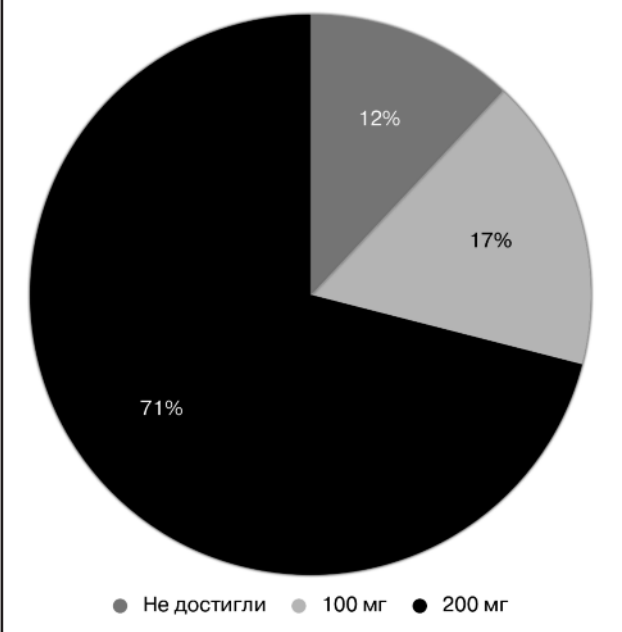
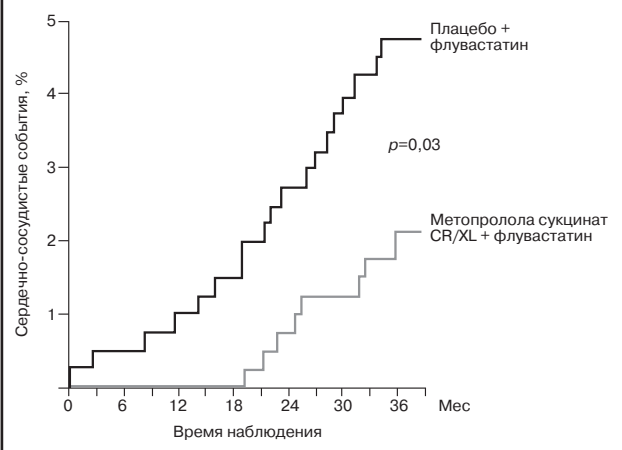


Рис. 7. Частота сердечно-сосудистых событий в исследовании ВСAPS в группах метопролола сукцината пролонгированного действия и плацебо.



кцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В дальнейшем каждые 2 нед дозу увеличивали максимально до 200 мг/сут при условии стабильной гемодинамики. Через 1 год в группе метопролола сукцината CR/XL по сравнению с группой плацебо общая смертность снизилась на 34% ( $p=0,0062$ ), а частота внезапной смерти – на 41% ( $p=0,002$ ). Единая конечная точка (общая смертность/госпитализация в связи с прогрессированием СН) уменьшилась на 31% ( $p<0,001$ ), а сердечная смерть/нефатальный ИМ – на 39% ( $p<0,001$ ). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или СД. Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV ФК по сравнению с больными с ХСН II ФК по NYHA.

В исследовании MERIT–HF отдельно проанализировали исходы у 795 пациентов с тяжелой ХСН (ФВ<25% и клиническая картина ХСН III–IV ФК по NYHA). Пациенты были рандомизированы в группу метопролола сукцината CR/XL ( $n=399$ ) и в группу плацебо ( $n=396$ ). В группе метопролола сукцината обнаружено снижение риска смерти на 39% ( $p=0,0086$ ), внезапной смерти – на 45% ( $p=0,024$ ), смерти из-за прогрессирования ХСН – на 55% ( $p=0,015$ ).

Известно, что распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается: более 65% больных с ХСН на-

ходятся в возрастной группе 60–80 лет. В исследование MERIT–HF были включены 1982 больных с ХСН в возрасте 65 лет и старше. В этой возрастной группе прием метопролола сукцината также привел к достоверному улучшению прогноза: по сравнению с группой плацебо общая смертность снизилась на 37%, частота внезапной смерти – на 43%, а смертность от ХСН – на 61%.

Метопролола сукцинат высокоэффективен и безопасен у пациентов с ХСН с разной степенью тяжести, эффективность препарата не зависит от пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний (АГ, СД) [53–57].

Выбор лекарственной формы метопролола при лечении ХСН был предопределен результатами рандомизированных исследований MERIT–HF, RESOLVD и COMET [58–60], судя по которым, наиболее эффективным оказался метопролола сукцинат CR/XL. Например, в исследованиях MERIT–HF и RESOLVD более чем у 90% пациентов использовался метопролола сукцинат в виде ретардных форм: метопролол CR/XL в MERIT–HF и метопролол CR в RESOLVD, однако влияние на прогноз метопролола сукцината в разных лекарственных формах оказалось различным. Снижение риска смерти в MERIT–HF составляло 34% ( $p=0,0062$ ), тогда как в RESOLVD оно было недостоверным ( $p=0,06$ ).

Экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по  $\beta$ -АБ и всех последующих рекомендациях для лечения ХСН был рекомендован именно метопролола сукцинат замедленного высвобождения [61, 62].

## Заключение

$\beta$ -АБ по праву занимают место в арсенале препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Один из лучших представителей этого класса – метопролола сукцинат пролонгированного действия (Беталок ЗОК), при использовании которого обеспечиваются стабильная концентрация препарата в крови при приеме 1 раз в сутки и, следовательно, стабильность антигипертензивного, антиишемического и антиаритмического эффектов. Эффективность, прекрасная переносимость, удобство применения гарантируют приверженность пациентов терапии Беталокком ЗОК.

## Литература

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). 2010.
2. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925–38.
3. Документ о соглашениях экспертов по блокаторам  $\beta$ -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 1: 99–124.
4. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств. *Атмосфера. Кардиология*. 2007; 3: 18–24.
5. Bangalore S, Wild D, Parkar S et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis. *JACC* 2008; 52: 1062–72.
6. Nuttall SL, Roulledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta-1 selectivity of three beta-blockers. *J Clin Pharmacol* 2003; 28 (3): 179–86.
7. Sandberg A, Abrahamsson B, Regardh CG et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): S2–16.
8. Чазова И.Е.  $\beta$ -Адреноблокаторы: место их применения при артериальной гипертензии в современных условиях. *Системные гипертензии*. 2007; 2: 4–7.
9. Карпов Ю.А., Шубина А.Т.  $\beta$ -Блокаторы сегодня: на передовых рубежах в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (15): 901–4.
10. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity:  $\beta$ -blockers. *Progressin Cardiovasc Dis* 2004; 47 (1): 11–33.
11. Толтыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Эффективность и безопасность высоких доз метопролола пролонгированного действия при лечении пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 5: 46–52.

12. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (2): 311–6.
13. Rebnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis study in Stockholm. Cardiologia* 1995; 40 (12 Suppl. 1): 301.
14. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1516–21.
15. Egstrup K, Gundersen T, Härkönen R et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: A comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; (Suppl. 33): S45–9.
16. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2 (8251): 823–7.
17. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (subgroup analysis of the Göteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80 (9B): 40J–44J.
18. The MAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6 (3): 199–226.
19. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1622–32.
20. Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (2): 210–47.
21. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29 (23): 2909–45.
22. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Под ред. П.Г.Оганова, М.Н.Мамедова. Нац. клин. рекомендации. М.: МЕДИ Экспр, 2009; с. 167–230.
23. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67 (6 Pt 2): 126–32.
24. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens (Suppl.)* 1993; 11 (4): S61–73.
25. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318 (7200): 1730–7.
26. Olsson G, Rebnqvist N, Sjögren A et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5 (6): 1428–37.
27. Manger Cats V, van Capelle FLJ, Lie KJ, Durrer D. The Amsterdam metoprolol trial. Effect of treatment with metoprolol on first year mortality in a single-centre study with low placebo mortality rate after myocardial infarction (Abstract). *Drugs* 1985; 29 (Suppl. 1): 8.
28. Yusuf S, Peto R, Lewis J et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27 (5): 335–71.
29. Herlitz J, Dellborg M, Karlson BW et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14 (6): 589–95.
30. Viskin S, Kitzis I, Lev E et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1327–32.
31. Kjekshus JK, Gilpin E, Cali G et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 43–50.
32. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ et al. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. *JACC* 1999; 34: 1388–94.
33. Gottlieb S. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (8): 489–97.
34. Andersson B, Aberg J. The effect on heart rate of immediate and slow-release metoprolol in patients with chronic heart failure [abstr. 1110–10]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl. A): A183–4.
35. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манишина О.А. и др. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата? *Фарматека*. 2006; 19 (134): 14–9.
36. Jaattela A, Baandrup S, Houtzagers J, Westergren G. The efficacy of low dose metoprolol CR/ZOK in mild hypertension and in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): S66–71.
37. Klein G, Berger J, Olsson G, Menzel T. A double-blind comparison of metoprolol CR/ZOK 50 mg and atenolol 50 mg once daily for

- uncomplicated hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): 572–7.
38. Omvik P, Leer J, Istad H, Westergren G. Equal Efficacy and Improved Tolerability with 50 mg Controlled-Release Metoprolol Compared with 100 mg Conventional Metoprolol in Hypertensive Patients. *Am J Ther* 1994; 1 (1): 65–73.
39. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579–88.
40. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103 (13): 1721–6.
41. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J et al. Effect of Controlled Release/Extended Release Metoprolol on Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Hypercholesterolemia: A 3-Year Randomized Study. *Stroke* 2002; 33 (2): 572–57.
42. Singh BN. CIBIS, MERIT-HF and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antiarrhythmic drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (2): 107–110.
43. Hjalmarson A. Effects of beta-blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997; 80 (9B): 35J–9J.
44. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2000; 320: 581–8.
45. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101 (6): 616–23.
46. Viskin S, Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2 (6): 492–7.
47. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P et al. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fund & Clin Pharmacol* 2001; 15: 95–109.
48. Sharpe N. Benefit of beta-blockers for heart failure: proven in 1999. *Lancet* 1999; 353: 1988–9.
49. Bristow MR. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–69.
50. Lonn E, McKelvie R. Drug treatment in heart failure. *BMJ* 2000; 320: 1188–92.
51. Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность*. 2002; 1: 27–8.
52. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). 2013.
53. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
54. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
55. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A et al. Metoprolol controlled release extended release in patients with severe heart failure. Analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932–8.
56. Deedwania PC, Gotlib S, Ghali JK et al. Efficacy, safety and tolerability of betaadrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1300–9.
57. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (3): 491–8.
58. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001–7.
59. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101 (4): 378–84.
60. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9377): 7–13.
61. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25 (15): 1341–62.
62. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (15): e1–e90.

## Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл в лечении пациентов с артериальной гипертензией

А.И. Мартынов, И.В. Урлаева, Е.В. Акатова, О.П. Николин

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

### Резюме

Согласно рекомендациям European Society of Hypertension 2013 г. лечение артериальной гипертензии возможно любой из известных групп антигипертензивных препаратов. При этом нередко приходится прибегать к разным комбинациям препаратов. В данной ситуации комбинация препаратов в фиксированной дозе значительно облегчает задачу и увеличивает приверженность пациентов лечению. Результаты многочисленных исследований показали, что периндоприл достоверно снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, а также частоту развития инфаркта миокарда, а комбинация его с антагонистом кальция делает препарат еще более эффективным.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, периндоприл, Престариум, Престанс, ASCOT, EUROPA, PROGRESS, STRONG, SYMBIO, PERSPECTIVA.

### Perindopril is angiotensin-converting enzyme inhibitor in treatment patients with arterial hypertension

AI.Martynov, IV.Urlaeva, Ye.V.Akatova, OP.Nikolin

### Summary

According to the 2013 ESH guidelines, it is possible to use any group of known antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension. But we often have been using different combinations of drugs. In this situation, using drugs combination in fixed dosage increases patients acceptance of therapy and makes treatment easier. According to the results of the numerous studies, perindopril statistically significant reduces total and cardiovascular mortality and the incidence of myocardial infarction. The combination of perindopril and calcium antagonist makes the drug more effective.

**Key words:** arterial hypertension, perindopril, Prestarium, Prestance, ASCOT, EUROPA, PROGRESS, STRONG, SYMBIO, PERSPECTIVA.

### Сведения об авторах

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАМН, д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Урлаева Инна Владимировна – аспирант каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Акатова Евгения Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Николин Олеся Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Престариум (периндоприл) – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) длительного действия, угнетающий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а также распад брадикинина. В результате применения периндоприла в организ-

ме человека происходит ингибирование АПФ в кровеносных сосудах на системном и тканевом уровнях. Престариум успешно применяется при лечении артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности (СН) более 10 лет. При АГ клиническая эффективность