

Актуальные вопросы применения β -адреноблокаторов в клинической практике

Д.В.Небиеридзе

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Резюме

В настоящем обзоре представлен современный взгляд на возможности β -адреноблокаторов (β -АБ) в различных клинических ситуациях. Класс β -АБ представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Критика β -АБ отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких клинических ситуациях и β -АБ идет речь. Некоторые β -АБ, особенно неселективные, обладают отрицательными эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, периферический атеросклероз). Современные суперселективные β -АБ, к числу которых относится Беталок ЗОК, не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме, сахарном диабете типа 2 и ХОБЛ. Другой проблемой, относящейся к β -АБ, является нечастое их назначение или использование в недостаточных дозах.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, метаболические эффекты, частота сердечных сокращений, Беталок ЗОК.

Topical questions of beta-blockers application in clinical practice

D.V.Nebieridze

Summary

The present review shows the modern view on the possibilities of beta-blockers application in different clinical situations. The class of beta-blockers is a heterogeneous group in terms of clinical usage. The recent critical comments by some researchers on beta-blocker therapy should not misguide the practitioners, who always need to ask themselves the question: what kind of clinical situations and specific beta-blockers are discussed. Some beta-blockers, especially non-selective ones, could demonstrate negative effects and are contraindicated in specific clinical situations (metabolic disorders, COPD, peripheral arterial disease). Modern super-selective beta-blockers such as Betaloc ZOK did not have these negative effect and could be widely used in clinical practice, even in patients with metabolic syndrome, DM-2 and COPD.

Another problem associated with the application of beta-blockers is not frequent prescription or usage of beta-blockers in subthreshold dose.

Key words: beta-blockers, metabolic effects, heart rate, Betaloc ZOK.

Сведения об авторе

Небиеридзе Давид Васильевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. оптимизации коррекции метаболических нарушений отдела эпидемиологии ФГУ ГНИЦ профилактической медицины

Современную кардиологическую практику невозможно представить без β -адреноблокаторов (β -АБ). Этот класс препаратов уже более 50 лет применяется в клинической практике при разных сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме антигипертензивного действия, β -АБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции. Убедительно доказана их способность замедлять прогрессирование сердечной недостаточности и снижать смертность. Целесообразность использования β -АБ при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) нашла отражение в соответствующих современных клинических рекомендациях [1–3]. Широкому использованию β -АБ, безусловно, способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

β -АБ наряду с диуретиками были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля артериального давления (АД), но и в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 1990-х годов метаанализе исследований было отмечено, что использование β -АБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16%, а инсультов – на 42% [4, 5].

Вместе с тем ряд вопросов, связанных с применением β -АБ, требует обсуждения. Во-первых, несмотря на доказанную эффективность β -АБ во многих клинических ситуациях, в реальной практике они назначаются не часто. Даже в западных странах у пациентов, перенесших ИМ, эти препараты назначаются у 58% больных, причем только 11% получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей развития побочных эффектов – брадикардии, бронхоспазма, отрицательных

метаболических эффектов. Особенно широко в последние годы обсуждается проблема отрицательных метаболических эффектов, ограничивающих применение β -АБ, в частности, при метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 (СД 2).

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

Выраженное отрицательное влияние неселективных β -АБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованным через β_2 -рецепторы [10, 11]. Селективные β -АБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен, но при условии, что назначаются в высоких дозах, т.е. выше тех, которые рекомендованы в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

В ряде исследований показано, что β -АБ, в большей степени неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень триглицеридов (ТГ) и снижая уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [12, 13].

В начале 2000-х годов опасения по поводу использования β -АБ при метаболических нарушениях и СД усилились после анализа крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших β -АБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [14–16]. Необходимо учитывать, что в этих исследованиях в качестве β -АБ использовался атенолол. Однако некоторые исследователи решили отрицательные метаболические эффекты атенолола распространить на весь класс β -АБ, чтобы исключить их из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики [17]. При этом критики β -АБ почему-то забывают, что существуют высокоселективные β -АБ, которые значительно расширили возможность их использования, в том числе у больных с метаболическими нарушениями и СД.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ отмечается, что отрицательные метаболические эффекты β -АБ не распространяются на современных их представителей – небиволол, карведилол, метопролол сульфат и бисопролол [1]. Одним из таких препаратов является метопролол – селективный антагонист β_1 -адренорецепторов, широко применяющийся в кардиологии более 35 лет. Указанный β -АБ имеет широкую доказательную базу в плане эффективности и безопасности у разных категорий пациентов: с АГ, ИБС, ХСН. В последние годы большую популярность приобрела усовершенствованная лекарственная форма препарата с контролируемым высвобождением активного вещества метопролола сульфата – Беталок ЗОК (CR/XL), которая позволяет при условии приема 1 раз в сутки добиваться постоянной в течение 24 ч концентрации метопролола в плазме крови. Это обеспечивает максимально полную степень блокады β_1 -рецепторов, уменьшает выраженность побочных эффектов и улучшает приверженность лечению. Исследования с применением метопролола сульфата CR/XL опровергли существовавшие предположения о неблагоприятных метаболических эффектах β -АБ.

Так, B.Falkner и H.Kushner изучили эффекты метопролола сульфата замедленного высвобождения на чувствительность тканей к инсулину у пациентов с СД 2 и АГ (АД > 130/85 мм рт. ст., несмотря на антигипертензивную терапию). Для этого пациенты были разделены на 2 группы (n=28). Первая группа продолжала получать стандартную гипотензивную терапию (ингибиторы АПФ, диуретики), а во 2-й группе пациентам дополнительно назначали метопролол сульфат. Для оценки чувствительности к инсулину проводился инсулиновый (эугликемический гиперинсулинемический) клэмп-тест в начале и через 12 нед терапии. На фоне терапии метопролола сульфатом в средней дозе 76 мг/сут не было выявлено значимых изменений в измерениях чувствительности к инсулину, в содержании гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также в концентрации липидов в плазме (ХС, липопротеиды низкой плотности, ЛПВП, ТГ). Таким образом, в случаях, когда пациенту требуется терапия β -АБ, метопролол сульфат может использоваться для снижения АД без нежелательных эффектов на чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2, а также на уровень липидов в плазме крови [18].

Еще одной проблемой, связанной с применением β -АБ, является применение недостаточных доз препаратов. Особенно эта проблема актуальна для пациентов с ИБС и ХСН. Как известно, критерием эффективности терапии β -АБ при ИБС является достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС). Показано, что оптимальной ЧСС при лечении β -АБ является 55–60 уд/мин [19]. В крупномасштабном исследовании INVEST, в котором сравнивалась эффективность верапамила и атенолола у пациентов с ИБС и АГ, было установлено, что вне зависимости от характера лечения его успех во многом за-

висел от адекватного снижения ЧСС. Наиболее выраженное снижение относительного риска развития нефатального ИМ, смерти или инсульта наблюдалось при достижении ЧСС покоя 55–60 уд/мин [20]. К сожалению, как уже отмечалось, на практике β -АБ часто либо не назначаются, либо назначаются в неэффективных дозах.

По данным международных регистров, частота достижения целевой ЧСС в реальной клинической практике не превышает 22%. В многоцентровом российском исследовании с участием 399 пациентов со стабильной стенокардией I–III функционального класса и сопутствующей первичной АГ, принимающих любой β -АБ на протяжении 2 мес и более, без изменений дозы в течение последних 4 нед до включения в программу, было установлено, что доля пациентов, достигающих целевой ЧСС в покое, в реальной клинической практике составляет 15,5% [21]. Для достижения целевой ЧСС доза метопролола сульфата CR/XL при ИБС может варьировать от 100 до 200 мг в зависимости от достижения целевой ЧСС: 50–60 уд/мин. Было показано, что Беталок ЗОК в дозе 200 мг/сут обеспечивает более эффективный контроль ЧСС у больных с ИБС по сравнению с дозой 50–100 мг при хорошей переносимости лечения [22]. Улучшение контроля ЧСС сопровождалось снижением частоты приступов стенокардии и повышением качества жизни.

Аналогичная ситуация с использованием недостаточных доз β -АБ наблюдается и при применении у пациентов с ХСН. В связи с этим необходимо проанализировать данные знаменитого исследования MERIT-HF с применением метопролола сульфата CR/XL, результаты которого имеют важное клиническое значение. MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) было многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в которое был включен 3991 пациент с ХСН (II–IV класс NYHA) и фракцией выброса 40% и меньше [23]. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксидом. Пациенты рандомизировались для приема метопролола сульфата CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сульфата CR/XL составляла 12,5–25,0 мг/сут. В течение 6 нед дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут (однократно) при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида варьировала в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо (см. рисунок).

За период наблюдения, который составил в среднем 1 год, в группе метопролола сульфата CR/XL умерли 145 (7,2%) больных, в группе плацебо – 217 (11,0%). Смертность от сердечно-сосудистых причин среди пациентов, получавших метопролол сульфат CR/XL, была ниже на 38% ($p=0,00003$), смертность от прогрессирующей ХСН – на 49% ($p=0,0023$), риск внезапной смерти – на 41% ($p=0,0002$). Эффективность метопролола сульфата CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или СД. Несколько большая эффективность метопролола сульфата CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV классов по сравнению с больными с ХСН II класса по классификации NYHA.

Подход к назначению метопролола сульфата CR/XL, использованный в исследовании MERIT-HF, может быть рекомендован к применению в реальной практике: начальная доза метопролола сульфата CR/XL составила 12,5–25,0 мг 1 раз в сутки с последующим постепенным увеличением дозы (обычно в 2 раза) через каждые 2 нед при условии сохранения стабильной гемодинамики. Целевой является доза 200 мг 1 раз в сутки. При появлении признаков декомпенсации ХСН следует усилить диуретическую терапию. Только рефрактерность ХСН к проводимой мочегонной терапии может стать причиной отказа



от дальнейшего увеличения дозы (обычно временного) и ее уменьшения. После стабилизации клинического состояния больного титрование дозы метопролола сукцината CR/XL может быть возобновлено. Вместе с тем в реальной клинической практике мы редко наблюдаем, когда врачи при ХСН назначают такие высокие дозы β -АБ, как в исследовании MERIT-HF. Это связано, как уже отмечалось, с опасением врачей развития побочных эффектов. Вместе с тем малые дозы β -АБ не достигают полной блокады и не могут быть эффективными в различных клинических ситуациях.

Таким образом, появление селективных β -АБ значительно расширило границы их применения, и практическому врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Клинические рекомендации Минздрава России, 2013 г. РКНПР 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 81.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
5. Kaplan M. Metabolic aspects of hypertension. London, Science Press 1994.
6. Viskin S, Kitzis I, Lev E et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *JACC* 1995; 25: 1327–32.

7. Berne C, Pollare T, Litbell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (Suppl. 4): 39–47.
8. Litbell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203–9.
9. Reneland R, Alvares E, Andersson PL et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 175–80.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance. *Hypertension* 1985; 7: 1008–16.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final Report *Arch Int Med* 1987; 147: 830–42.
12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF. Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 494–502.
13. Weidmann P, Feffier C, Saxenbofer H et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs* 1988; 35 (Suppl. 6): 118–34.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 21 (290): 2805–16.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
16. Dablof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
17. Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005; 366: 1510–2.
18. Falkner B, Kuschner H. Treatment with metoprolol succinate, a selective beta adrenergic blocker, lowers blood pressure without altering insulin sensitivity in diabetic patients. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 51–7.
19. Gibbons RJ, Chatterjee KD et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7): 2092–197.
20. Kollock R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
21. Кобалава ЖД, Киякбаев ГК, Хомицкая Ю.В., Шаваров АА. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией на фоне терапии β -адреноблокаторами в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2013; 7: 1–11.
22. Толтыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Эффективность и безопасность высоких доз метопролола пролонгированного действия при лечении пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 5: 46–52.
23. The MERIT-HF investigators. 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.

— * —