

Актуальные вопросы применения β -адреноблокаторов в клинической практике: все ли они одинаковы?

Д.В.Небиеридзе[✉]

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3

В настоящем обзоре представлен современный взгляд на возможности β -адреноблокаторов (β -АБ) в разных клинических ситуациях. Класс β -АБ представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Ряд β -АБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в некоторых клинических ситуациях не могут быть использованы (метаболические нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких, 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 хронической обструктивной болезни легких. Другой проблемой, относящейся к β -АБ, является нечастое их назначение или использование в недостаточных дозах. В связи с этим практикующему врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в разных клинических ситуациях.

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

[✉]DNeberidze@gnicpm.ru

Для цитирования: Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения β -адреноблокаторов в клинической практике: все ли они одинаковы? Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 21–24.

Main questions of β -blockers application in clinical practice: do they all the same?

D.V.Neberidze[✉]

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3

The present review shows the modern view on β -blockers in different clinical situations. Class β -blockers is a heterogeneous group in terms of clinical use. Several variants of β -blockers, especially non-selective, have negative effects and cannot be used in several clinical situations (metabolic disorders, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral arteriosclerosis). Modern superselective β -blockers, including Betaloc ZOK, does not possess the mentioned adverse effects and can be widely used in clinical practice, even in case of metabolic syndrome, type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. Another problem associated with β -blockers is the rare application of the drug and the underdosing of the drug. In this regard, it is very necessary for the practitioner not to be afraid and to start prescribing them in the recommended therapeutic doses according to the instructions for the medical applications for drugs in different clinical situations.

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

[✉]DNeberidze@gnicpm.ru

For citation: Neberidze D.V. Main questions of β -blockers application in clinical practice: do they all the same? Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 21–24.

Современную кардиологическую практику невозможно представить без β -адреноблокаторов (β -АБ). Этот класс препаратов длительное время применяется в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме антигипертензивного действия, β -АБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде. β -АБ являются одним из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование сердечной недостаточности и снижающих 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 так часто. Даже в западных странах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, 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, развития 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, 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 (ИАПФ) 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. вы-

ше тех, которые рекомендованы в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

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

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, ИАПФ и блокаторами рецепторов к ангиотензину II [14–16]. Необходимо учесть, 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 и у больных с метаболическими нарушениями и СД.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ неизменно отмечается, что отрицательные метаболические эффекты β -АБ не распространяются на современных их представителей – небиволол, карведилол, метопролол и бисопролол [1]. В частности, метопролол – селективный антагонист β_1 -адренорецепторов – широко применяется в кардиологии уже более 40 лет. Указанный β -АБ имеет широкую доказательную базу в плане эффективности и безопасности у различных категорий кардиологических пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

В последние годы большую популярность приобрела усовершенствованная лекарственная форма препарата с контролируемым высвобождением активного вещества – метопролола сукцината – Беталок ЗОК, 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.

Беталок ЗОК является универсальным β -АБ, подходящим для самого широкого круга кардиологических пациентов, и имеет 7 показаний в соответствии с инструкцией по применению, включая такие показания, которых нет у других распространенных β -АБ: снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда, нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах, а также профилактику приступов мигрени.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ обращают внимание врачей на необходимость использования препаратов пролонгированного действия, обеспечивающих 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов – в большей приверженности больных лечению, меньшей вариабельности АД и, как следствие, более стабильном контроле АД [1]. Такое преимущество метопролола ЗОК было продемонстрировано в двойном слепом исследовании. В данном исследовании пациенты распределялись в одну из групп лечения: в течение 8 нед они получали 1 раз утром 100 мг метопролола ЗОК или 10 мг бисопролола. По сравнению с исходными данными препараты вызывали значимое снижение АД. После 4 нед АД в покое на 24-м часу (систолическое/диастолическое) снизилось при приеме метопролола ЗОК на 35,2/18,4 мм рт. ст. и бисопролола – на 31,4/12,6 мм рт. ст. Разница была значимой (менее 0,01). После 8-недельной терапии целевые

уровни диастолического АД (90 мм рт. ст. и менее) на 24-м часу были достигнуты у 29 пациентов (97%), принимавших метопролол ЗОК, по сравнению с 17 (57%) пациентами, принимавшими бисопролол ($p < 0,01$). Кроме того, отмечалось снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 12,9 уд/мин в группе метопролола ЗОК и на 9,5 уд/мин в группе бисопролола ($p < 0,01$) [18].

Исследования убедительно свидетельствуют об отсутствии отрицательных метаболических эффектов метопролола сукцината в форме ЗОК.

Так, В. Falkner и Н. Kushner изучили эффекты метопролола сукцината 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 (ИАПФ, диуретики), а во второй группе пациентам дополнительно назначали метопролол сукцинат. Для оценки чувствительности к инсулину проводился инсулиновый (эугликемический гиперинсулинемический) клэмп-тест в начале и через 12 нед терапии. На фоне терапии метопролола сукцинатом в средней дозе 76 мг/сут не было выявлено значимых изменений в измерениях чувствительности к инсулину, в содержании гликированного гемоглобина, а также в концентрации липидов в плазме (холестерин, липопротеиды высокой, низкой плотности, триглицериды). Таким образом, в случаях, когда пациенту требуется терапия β -АБ, метопролола сукцинат 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 [19].

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 ЧСС. Показано, что оптимальной ЧСС при лечении β -АБ является 55–60 уд/мин [20]. 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 зависел от адекватного снижения ЧСС. Наиболее выраженное снижение относительного риска развития нефатального инфаркта миокарда, смерти или инсульта наблюдалось при достижении ЧСС покоя 55–60 уд/мин [21]. 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% [22]. Для достижения целевого ЧСС доза метопролола сукцината CR/XL при ИБС может колебаться от 100 до 200 мг в зависимости от достижения целевого 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 [23]. Улучшение контроля ЧСС сопровождалось снижением частоты приступов стенокардии и повышением качества жизни.

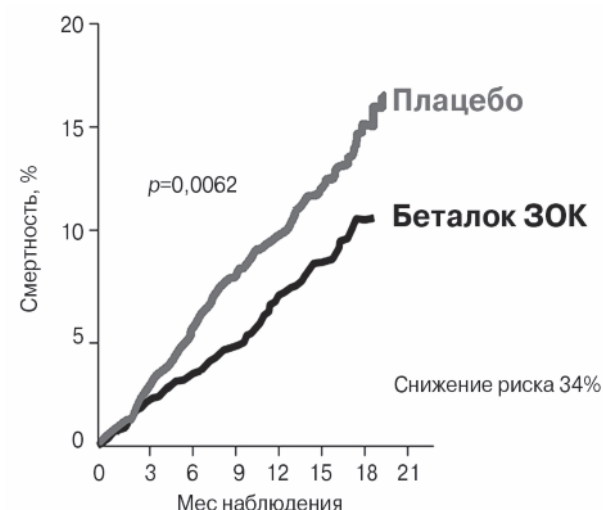
Аналогичная ситуация с использованием недостаточных доз β -АБ наблюдается и при использовании у пациентов с ХСН. В связи с этим необходимо проанализировать данные знаменитого исследования MERIT HF с применением метопролола сукцината CR/XL, результаты ко-

торого имеют важное клиническое значение. В многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) был включен 3991 пациент с ХСН (II–IV класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA) и фракцией выброса 40% и меньше [24]. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ИАПФ и дигоксинном. Пациенты рандомизировались для приема метопролола сукцината CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сукцината CR/XL составляла 12,5–25 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 колебалась 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 сукцината CR/XL умерли 145 (7,2%) больных, в группе плацебо – 217 (11,0%). Смертность от сердечно-сосудистых причин среди пациентов, получавших метопролола сукцинат 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 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 классов по сравнению с больными ХСН II класса по классификации NYHA.

Подход к назначению метопролола сукцината CR/XL, использованный в исследовании MERIT-HF, может быть рекомендован к применению в реальной практике: начальная доза метопролола сукцината CR/XL 12,5–25 мг 1 раз в сутки с последующим постепенным увеличением дозы, обычно вдвое 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 иссле-

Значительное снижение смертности на фоне лечения метопролола сукцинатом CR/XL в исследовании MERIT-HF.



довании MERIT-HF. Это связано, как уже было упомянуто, с опасением развития побочных эффектов. Вместе с тем малые дозы β-АБ не достигают полной блокады и не могут быть эффективными в различных клинических ситуациях.

Заключение

Класс β-АБ представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Критика β-АБ отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практикующего врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких клинических ситуациях и β-АБ идет речь. Ряд β-АБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в некоторых клинических ситуациях не могут быть использованы (метаболические нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких, периферический атеросклероз). Современные суперселективные β-АБ, к числу которых относятся Беталок ЗОК, не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме, СД 2 и хронической обструктивной болезни легких. В связи с этим практикующему врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в разных клинических ситуациях.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации V пересмотра. Кардиологич. вестн. 2015; 10 (1): 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii V peresmotra. Kardiologich. vestn. 2015; 10 (1): 3–30. [in Russian]
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации Минздрава России, 2013 г. РКНПК [Электронный ресурс], 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/Diagnostika-i-lechenie-khronicheskoi-ishemicheskoi-bolezni-serdtsa>. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2013 g. RKNPK [Elektronnyi resurs], 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> [in Russian]
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
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, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. Diabetes Care 1991; 14 (Suppl. 4): 39–47.
8. Lithell 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, Saxenhofer 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; 290 (21): 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. Dahlöf 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. Kronig B, Hertz Kreislauf. J Clin Pharmacol 1990; 30: S28–S32. 28. 1990; 22: 224–9.
19. Falkner B, Kushner 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.
20. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for 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.
21. Kolloch 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.
22. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К., Хомицкая Ю.В., Шаваров А.А. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертонией на фоне терапии β-адреноблокаторами в реальной клинической практике. Кардиология. 2013; 7: 1–11. / Kobalava Zh.D., Kiiakbaev G.K., Khomitskaia Yu.V., Shavarov A.A. Dostizhenie tselevogo urovnia chastoty serdechnykh sokrashchenii po-koia u patsientov so stabil'noi stenokardiei i arterial'noi gipertoniei na fone terapii β-adrenoblokatorami v real'noi klinicheskoi praktike. Kardiologiya. 2013; 7: 1–11. [in Russian]
23. Толпыгина 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. / Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu. Effektivnost' i bezopasnost' vysokikh doz metoprolola prolongirovannogo deistviia pri lechenii patsientov so stabil'nym techeniem ishemicheskoi bolezni serdtsa. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2008; 5: 46–52. [in Russian]
24. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Небиеридзе Давид Васильевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. оптимизации коррекции метаболических нарушений отд. эпидемиологии ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины. E-mail: DNeberidze@gnicpm.ru