



специалисты / кардиолог

том же повышенном уровне. Величина соотношения общих ХС/ХС ЛВП, которое принято считать холестеринным индексом атерогенности липопротеидов плазмы крови, под влиянием лечения симвастином снизилась на 36%. Лишь у 3,8% больных не удалось добиться снижения уровня ХС ЛВП более чем на 10%, т.е. они оказались мало- или не чувствительны к действию симвастина, тогда как у 96,2% пациентов лечение атерогенной гиперлипидемии (ГЛП) оказалось эффективным.

Полученные результаты дали основание сделать заключение о высокой эффективности симвастина (препарат Вазилип) в коррекции атерогенных дислипидемий (ДЛП), поскольку, кроме снижения уровней липидов атерогенных классов липопротеидов (ХС, ХС ЛВП, ТГ), его применение привело к значительному и достоверному повышению антиатерогенного пока-

зателя – уровня ХС ЛВП, а также к снижению индекса атерогенности – отношения ХС/ХС ЛВП. Этим Вазилип отличается от ряда генеритов, которые, как следует из результатов их исследований, обладают достаточным липидснижающим действием, но не повышают ХС ЛВП.

Свидетельством проявлений плеiotропного действия симвастина можно считать небольшое, но достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления, что, очевидно, связано с улучшением функции эндотелия сосудистой стенки.

Нежелательные побочные явления, из-за которых пришлось отменить препарат, имели место у 4 пациентов (2,4%), это были: аллергическая сыпь, миалгия, тошнота, абдоминальные боли. Не потребовали отмены препарата умеренно выраженные и прошедшие без дополнительного лечения нежелательные

явления: в 4% – весьма вероятно связанные с приемом симвастина, в 11% – возможно связанные и в 6% не связанные с приемом препарата.

В связи с полученными данными можно считать, что симвастин (препарат Вазилип) сходен с оригинальным препаратом симвастина по корректирующему атерогенные ДЛП действию, описанному в литературе, по параметрам безопасности, имеет положительное плеiotропное действие на тонус сосудистой стенки.

Практическому врачу при выборе генерика статинов необходимо учитывать не только данные его фармацевтическую и биоэквивалентность, но и данные клинических рандомизированных исследований, доказавших его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, как минимум по корректирующему действию на показатели атерогенности дислипидемий.

Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров
ГОУ ВПО МГМСУ

В течение почти 50 лет β-адреноблокаторы применяются для лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы: от гипертрофии левого желудочка до тяжелой хронической сердечной недостаточности. Однако в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях (IMPROVEMENT, EUROASPIRE II и Euro Heart Failure survey) было установлено, что бета-адреноблокаторы все еще редко применяются в тех ситуациях, в которых они незаменимы.

Таким образом, существует пробел в информации, касающейся фармакодинамических преимуществ отдельных представителей группы β-адреноблокаторов.

Согласно новым клиническим рекомендациям Национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence, NICE) Великобритании, β-блокаторы исключены из группы препаратов первой линии для лечения неосложненной артериальной гипертензии (АГ). При этом в Европейских рекомен-

дациях по лечению артериальной гипертензии β-блокаторы остались в списке средств первой линии терапии.

В чем же причина этого несоответствия?

Фармакологические свойства β-адреноблокаторов

β-Адреноблокаторы являются конкурентными ингибиторами связывания медиатора симпатической нервной системы с β-адренорецепторами. Клинически наиболее доступным маркером повышенной симпатической активности является высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое. В крупных эпидемиологических исследованиях с включением более 288 000 человек, которые проводились в течение 20 лет, получены данные, свидетельствующие о том, что частый ритм работы сердца является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой летальности в популяции в целом и прогностическим маркером развития ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, сахарно-

го диабета. Таким образом, в когорте пациентов, ЧСС которых находилась в диапазоне 90–99 уд/мин, частота смертности от осложнений ИБС и внезапной сердечной смерти в 3 раза превышала аналогичные показатели в популяции (с ЧСС менее 60 уд/мин). Было установлено, что высокий ритм сердечной деятельности достоверно чаще регистрируется при АГ и ИБС. Оптимальной считается ЧСС до 80 уд/мин в покое. Тахикардия диагностируется при ЧСС выше 85 уд/мин. Существует мнение, что любой β-адреноблокатор может быть эффективен при стенокардии, АГ и аритмии. Однако между препаратами этой группы имеются такие важные фармакологические различия, как селективность по отношению к β-адренорецепторам, уровень липофильности, различия в фармакокинетике, которые обуславливают стабильность и продолжительность действия в клинических условиях. Фармакологические свойства влияют на выбор препарата как на начальном этапе лечения, так и при

Таблица 1. Клинически важные фармакологические свойства β -адреноблокаторов (по А.Я.Ивлевой)

Препарат	Сила связывания с β -адренорецептором (пропранолол=1,0)	Относительная селективность к β -рецепторам	Внутренняя симпатомиметическая активность	Мембрано-стабилизирующая активность
Атенолол	1,0	++	0	0
Бетаксоллол	1,0	++	0	+
Бисопролол	10,0	++	0	0
Буциндолол	1,0	0	+	+
Карведилол	10,0	0	0	++
Эсмолол	0,02	++	0	0
Лабетолол	0,3	0	+	0
Метопролол	1,0	++	0	0
Небиволол	Нет данных	+++	0	0
Пенбутолол	1,0	0	+	0
Пиндолол	6,0	0	++	+
Пропранолол	1,0	0	0	++
Соталол	0,3	0	0	0
Тимолол	6,0	0	0	0

Таблица 2. Частота наступления некоторых вторичных конечных точек в исследовании ASCOT-BPLA

Показатель	Амлодипин/ периндоприл	Атенолол/ бендрофлуметиазид	ОР (95% ДИ)	p
Все инсульты	327	422	0,77 (0,66–0,89)	0,0003
Все коронарные события (включая реваскуляризацию)	1362	1602	0,84 (0,78–0,90)	< 0,0001
Новые случаи сахарного диабета	567	799	0,70 (0,63–0,78)	< 0,0001

переходе с одного β -адреноблокатора на другой (табл. 1).

Селективность β -адреноблокаторов по отношению к β -адренорецепторам отражает их способность блокировать влияние адреномиметиков разной степени выраженности. К селективным β -блокаторам относятся: бисопролол, бетаксоллол, небиволол, метопролол, атенолол, а также редко применяемые в настоящее время талинолол, окспренолол и ацебутолол. У некоторых пациентов даже селективные β -адреноблокаторы способны спровоцировать бронхоспазм, поэтому при бронхиальной астме применение β -адреноблокаторов не рекомендуется. Коррекция тахикардии у больных бронхиальной астмой, получающих β -адреномиметики, является непростой задачей, особенно при сопутствующей ИБС. Поэтому селективность β -адреноблокаторов – наиболее важное клиническое свойство, которое имеет значение для этих пациентов.

При длительном (от 6 мес до 2 лет) применении неселективных β -адреноблокаторов повышаются триглицериды в крови (на 5–25%) и снижается в среднем на 13% холестерин фракции липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Влияние неселективных β -адреноблокаторов на липидный профиль связано с инги-

бированием липопротеинлипазы.

При этом наблюдается замедление катаболизма липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов. Количество ХС ЛПВП уменьшается, поскольку эта фракция холестерина является продуктом катаболизма ЛПОНП.

Влияние β -адреноблокаторов на обмен углеводов опосредовано β_2 -адренорецепторами, так как ими регулируются секреция инсулина и глюкагона, процессы гликогенолиза в мышечной ткани и синтез глюкозы в печени. Применение неселективных β -адреноблокаторов при сахарном диабете 2-го типа сопровождается повышением гипергликемии, а при переходе на селективные β -адреноблокаторы эта реакция устраняется полностью. В отличие от неселективных β -адреноблокаторов селективные β -адреноблокаторы не удлиняют гипогликемию, индуцированную инсулином.

Установлено, что метопролол и бисопролол по влиянию на углеводный обмен при сахарном диабете 2-го типа не отличаются от плацебо и коррекция гипогликемическими средствами не требуется. Тем не менее чувствительность к инсулину снижается при использовании всех β -адреноблокаторов, причем под влиянием неселективных – более существенно.

Результаты исследования ASCOT

Решение об исключении β -адреноблокаторов из списка препаратов первой линии в лечении АГ в Британских рекомендациях связано с результатами исследования ASCOT. В него были включены 19 257 пациентов с АГ в возрасте 40–79 лет с наличием как минимум трех факторов риска коронарной патологии. Терапию амлодипином (5–10 мг/сут) + периндоприлом (4–8 мг) получали 9639 человек, атенололом (50–100 мг/сут) + бендрофлуметиазидом (1,25–2,5 мг/сут) – 9618 пациентов. Целевым значением артериального давления (АД) считали 140/90 мм рт. ст., при наличии сахарного диабета – 130/80 мм рт. ст. Исследование было завершено досрочно в связи с получением достоверных различий в показателях общей смертности между группами в среднем через 5,4 года антигипертензивной терапии. Статистически достоверных различий в частоте наступления первичной конечной точки между группами не выявлено. Однако были получены значимые различия в частоте наступления вторичных конечных точек (табл. 2).

Кроме того, в группе амлодипина/периндоприла по сравнению с атенололом/бендрофлуметиазидом наблюдалось снижение сердечно-



специалисты / кардиолог

сосудистой смертности на 24% ($p < 0,01$), новых заболеваний почек – на 15% ($p < 0,05$).

Не менее важные результаты были получены еще в одном субисследовании – ASCOT-CAF. Его целью являлось сравнение различий в уровнях центрального АД в аорте и гемодинамических показателях на фоне двух режимов комбинированной терапии.

Несмотря на фактическое отсутствие различий между АД в плечевой артерии (0,7 мм рт. ст.; $p = 0,2$), центральное систолическое АД в аорте было достоверно ниже в группе амлодипина/периндоприла (на 4,3 мм рт.ст.; $p < 0,0001$). Центральное пульсовое АД в аорте было также достоверно ниже на фоне приема антагониста кальция и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 3 мм рт. ст.; $p < 0,0001$.

Таким образом, было установлено, что схема, основанная на включении ингибитора АПФ и блокатора кальциевых каналов, является более эффективной для первичной профилактики коронарных событий у пациентов с АГ из группы высокого риска, чем комбинация β -адреноблокатора и диуретика.

Еще в 1999 г. Freemantle и соавт. показали, что ателнолол не обладает кардиопротективными свойствами у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с плацебо. Однако эти выводы не привлекли к себе широкого внимания. Ателнолол широко применялся в клинической практике и использовался как препарат сравнения в различных исследованиях.

Carlberg и соавт. в 2004 г. опубликовали результаты метаанализа эффективности ателнолола при АГ. Ателнолол не уменьшал общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту инфаркта миокарда по сравнению с плацебо, несмотря на более значимое гипотензивное действие (табл. 3).

Проводился также метаанализ ($n = 17\,671$ пациент) сравнения ателнолола с другими гипотензивными препаратами, в котором также было установлено наличие прогностически неблагоприятных эффектов при длительной терапии ателнололом.

Таким образом, ателнолол по сравнению с другими гипотензивными средствами повышал общую, сердечно-сосудистую смертность и частоту инсультов. Эти данные свидетельствуют о том, что ателнолол не является оптимальным средством для лечения артериальной гипертензии. Однако можно ли по результа-

Режим дозирования лекарственного препарата



КОНКОР® (бисопролол)

Если нет других указаний, то 1 таблетка Конкора, покрытая оболочкой (10 мг бисопролола фумарата) назначается больным артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца 1 раз в день. В начале лечения может быть назначена доза, составляющая 1/2 таблетки Конкора, содержащего 10 мг (5 мг бисопролола фумарата). В любом случае дозировка подбирается индивидуально, прежде всего, с учетом успеха лечения и частоты пульса.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

Таблица 3. Ателнолол против плацебо или контроля без фармакотерапии в лечении артериальной гипертензии. Метаанализ ($n = 6825$ пациентов)

Конечная точка	Относительный риск	95% ДИ
Общая смертность	1,01	0,89–1,15
Сердечно-сосудистая смертность	0,99	0,83–1,18
Инфаркт миокарда	0,99	0,83–1,19

там, относящимся к одному из β -блокаторов (ателнололу), судить об эффективности всей группы в целом?

Эффективность бисопролола в лечении артериальной гипертензии

В последние годы в арсенале кардиологов появились β -адреноблокаторы новых поколений, которые лишены отрицательных свойств препаратов предыдущих поколений, в том числе ателнолола.

К ним относится высокоселективный β -адреноблокатор бисопролол. Перспективные фармакокинетические свойства бисопролола позволяют назначать его для лечения АГ один раз в сутки. Для терапии больных с мягкой и умеренной АГ бисопролол назначается по 5–20 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед. При этом выявляется дозозависимое снижение АД и ЧСС в состоянии покоя и уменьшение АД при нагрузке. При длительном применении в тех же дозах терапия была эффективна (диастолическое АД достигло уровня 90 мм рт. ст. и менее) в 60–88% случаев. Бисопролол также вызывал зависимость от дозы уменьшения подъема АД и ЧСС во время физической нагрузки через 24 ч после начала приема. Результаты амбулаторного суточного мониторинга АД подтвердили, что реальная эффективность бисопролола сохраняется в течение 24 ч. При этом наблюдается статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным снижением в течение суток и сохранением суточного ритма АД (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют, что у пожилых больных реакция АД на прием бисопролола не за-

висит от возраста. В то же время гипертрофия левого желудочка уменьшается на 10–14,5% в основном вследствие нормализации АД (табл. 5). В сравнительных исследованиях с использованием амбулаторного 24-часового мониторинга АД выявлено, что эффективность бисопролола в течение 24 ч выше, чем у других назначаемых один раз в сутки препаратов (например, β -адреноблокатора ателнолола или антагониста кальция нитрендипина). Установлено также, что снижение АД в течение суток и уменьшение гипертрофии левого желудочка более выражено при приеме бисопролола, чем при использовании ингибиторов АПФ второго поколения. Преимущества бисопролола перед неселективными β -блокаторами заключаются в том, что он не дает опосредуемых β_2 -рецепторами побочных эффектов, а также более эффективно влияет на основные показатели качества жизни.

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMET продемонстрировали, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и ЧСС при физической нагрузке. Таким образом, бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией. В исследовании BIMS сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и ателнолола у курильщиков. Бисопролол и ателнолол оказались эффективными в 80 и 52% случаев соответственно.

Известны результаты сравнительного исследования ателнолола, метопролола тартрата и бисопролола у

пациентов с изолированной систолической АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). На три группы были рандомизированы 43 пациента (30 человек с сахарным диабетом, 32 – с ХОБЛ). Больные первой группы получали ателолол 25 мг дважды в день, второй – метопролола тартрат 25–50 мг дважды в день, третьей – бисопролол 5–10 мг один раз в день. Обследование проводилось в начале терапии и через 8 нед. АД измерялось в ходе суточного амбулаторного мониторинга, качество жизни оценивалось по шкале DISS Disability. Кроме того, определялось содержание глюкозы крови и оценивались параметры внешнего дыхания. Было установлено, что у всех пациентов на фоне терапии происходило достоверное снижение АД и ЧСС. Через 2 ч после приема дозы ателолола и метопролола тартрата выявлялось достоверное уменьшение концентрации глюкозы крови и пиковой скорости выдоха. В группе бисопролола данные параметры оставались неизменными. При изучении качества жизни было выявлено, что ателолол ухудшал показатели по подшкалам "работа" и "социальная жизнь", метопролол – по подшкале "работа", тогда как бисопролол улучшал оба этих параметра. Таким образом, бисопролол показал себя наиболее безопасным препаратом у данной категории пациентов.

Кроме того, бисопролол улучшает церебральную перфузию у пациентов с АГ и копулятивную функцию у мужчин, страдающих этим заболеванием.

Не следует забывать, что популяция пациентов с неосложненной артериальной гипертонией относительно невелика. Кроме того, целевые значения АД даже в этой группе чаще всего достигаются при использовании комбинированной антигипертензивной терапии.

Место β -адреноблокаторов в терапии неосложненной артериальной гипертонии. Британские или Европейские рекомендации?

Как указывается в Европейских рекомендациях 2007 г., преимущества от применения β -адреноблокаторов в сравнении с другими антигипертензивными препаратами оказались под вопросом после завершения двух крупномасштабных рандомизированных исследований: LIFE и ASCOT, в которых было продемонстрировано превосходство блокаторов ангиотензиновых рецепторов и, соответственно, антагонистов кальция перед ателололом как в профилактике инсульта (LIFE), так и инсульта и смертности (ASCOT). Результаты этих двух исследований оказали существенное влияние на результаты метаанализов, согласно которым β -адрено-блокаторы в качестве иницирующей терапии менее предпочтительны по сравнению с другими препаратами в профилактике инсульта, но не в предупреждении инфаркта миокарда и смертности. Результаты исследования ASCOT и последующего метаанализа легли в основу решения британских экспертов, которые рекомендуют назначать β -адреноблокаторы только в качестве препаратов 4-й линии при лечении неосложненной АГ. Ранее, в 2003 г., специалисты Объединенного национального комитета по контролю за АГ США вывели β -адреноблокаторы из списка препаратов 1-й линии при лечении АГ, оставив в нем только тиазидные диуретики. Это решение во многом было связано с результатами исследования ALLHAT, в котором оценивались преимущества диуретиков. Следует отметить, что в соответствии с протоколами исследований LIFE и ASCOT рекомендовалось ранее назначение комбинированной терапии, так что большинство больных, рандомизированных в группу ателолола, фактически получали ателолол + тиазидный диуретик. В исследовании INVEST при одинаковом контроле за уровнем АД через 2 года лечения каких-либо различий в



специалисты / кардиолог

Таблица 4. Среднее снижение АД на фоне однократного утреннего приема бисопролола при мягкой и умеренной АГ (по данным амбулаторного мониторинга АД)

Исследование	Структура исследования	Число участников	t, нед	Доза бисопролола, мг	Снижение АД, мм рт. ст.	
					в дневное время	в ночное время
P. Gosse и соавт.	Рандомизированное простое слепое испытание с параллельными группами	14	26	10-20	20/16	15/16
T. Mengden и соавт.	Рандомизированное двойное слепое испытание с параллельными группами	23	4	10	13/11	13/10
J.M. Neutel и соавт.	То же	107	8	10-20	17/13	12/10

Примечание: t – продолжительность исследования.

Таблица 5. Влияние бисопролола на индекс массы левого желудочка у больных с артериальной гипертензией

Исследование	Структура исследования	Число участников	Доза бисопролола, мг	t, мес	Среднее снижение АД, мм рт. ст.	Исходный индекс массы ЛЖ, г/м ²	Изменение индекса массы ЛЖ, % от исходного
P. Gosse и соавт.	Рандомизированное простое слепое испытание с параллельными группами	19	10-20	6	20/14	141	-11
W. Motz и соавт.	Открытое	10	5-10	12,9±3	28/15	161	-10
E. de Tereza и соавт.	Открытое	27	5-20	6	19/13	166	-14,5

Клинические рекомендации

В Европейских рекомендациях 2007 г. и последних Российских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии β-блокаторы остаются средствами 1-й линии в терапии пациентов с артериальной гипертензией. Современные β-адреноблокаторы, в частности бисопролол, обладают многочисленными клиническими преимуществами при лечении артериальной гипертензии, и их роль в терапии данного состояния остается очень высокой.

частоте кардиальных и церебральных осложнений не было, что позволило сделать вывод о том, что стратегия ведения больных АГ в сочетании с ИБС на основе верапамил + трандолаприл так же эффективна, как стратегия на основе атенолол + гидрохлоротиазид. Наконец, результаты недавно проведенного метаанализа свидетельствуют, что терапия β-адреноблокаторами при сравнении с плацебо приводит к до-

стоверному снижению риска инсульта. В целом существует довольно широкий спектр клинических ситуаций, в которых применение β-адреноблокаторов, особенно высокоселективных, например бисопролола, не только позволяет контролировать АД, но либо уменьшать выраженность клинической симптоматики, либо улучшать прогноз.

Таким образом, в Европейских рекомендациях 2007 г. и последних

Российских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии β-блокаторы остаются средствами 1-й линии в терапии пациентов с артериальной гипертензией. Современные β-адреноблокаторы, в частности бисопролол, обладают многочисленными клиническими преимуществами при лечении артериальной гипертензии, и их роль в терапии данного состояния остается очень высокой.

