



ГБОУ ВПО «РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, кафедра  
терапии  
педиатрического  
факультета

# Клиническая эффективность и метаболическая нейтральность фиксированных комбинированных препаратов на примере бета-адреноблокаторов и диуретиков

Д. м. н., проф. Г.П. АРУТЮНОВ, к. м. н. Л.Г. ОГАНЕЗОВА

*В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. На основании данных международных клинических исследований, а также российского исследования ЛОТОС показано, что препарат Лодоз («Никомед») – комбинация биспролола фумарата и низкодозированного гидрохлортиазида (6,25 мг) – эффективно снижает артериальное давление и является метаболически нейтральным.*

В реальной практике перед клиницистом стоит проблема высокого уровня коморбидности у кардиологических больных, в особенности старших возрастных групп. Так, артериальная гипертензия (АГ) встречается у большинства (70–80%) больных сахарным диабетом (СД), и наоборот, у лиц с повышенным артериальным давлением (АД) вероятность развития СД в течение ближайших 5 лет в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [1]. По данным международного регистра REACH, 80% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают АГ [2]. То же можно сказать и о российской популяции: по результатам исследования ПРЕМЬЕР, сочетание АГ и ИБС

зарегистрировано у 67% амбулаторных больных [3]. Кроме того, повышенное АД ассоциируется с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) не менее чем в 80% случаев [4]. Сочетание указанных заболеваний усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов.

Лечение пациентов с коморбидной патологией представляется сложной задачей. При выборе стартовой терапии следует помнить, что наличие СД позволяет отнести больного с АГ к группе высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Согласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК 2010 г. [5], для достижения целевого уровня АД у таких пациентов необходимо начинать тера-

пию с комбинации двух препаратов в низких дозах (монотерапия на старте лечения целесообразна лишь у больных с низким или средним риском). Пациентам пожилого возраста с ХСН, перенесенным инфарктом миокарда или эпизодами тахикардии целесообразно назначать комбинацию бета-адреноблокатора (БАБ) и тиазидного диуретика (ТД) [5]. Однако у большинства врачей сразу возникает вопрос о метаболической нейтральности данной комбинации, особенно при лечении больных с метаболическим синдромом или СД.

Действительно, нежелательные метаболические эффекты (воздействие на липидный спектр и углеводный обмен) комбинации БАБ и ТД, увеличивающие риск развития СД, были выявлены в целом ряде крупных исследований (ASCOT, SHEP, LIFE, ALPINE и др.). Однако необходимо помнить, что в данных работах изучались БАБ первого поколения (пропранолол, атенолол), а дозы ТД были высокими – 12,5 мг и выше. После публикации результатов крупных исследований стало ясно, что избежать негативного влия-



ния на метаболический профиль при сохранении благоприятного действия на сердечно-сосудистый риск и прогноз пациентов можно путем применения небольших доз ТД – не более 6,25 мг гидрохлортиазида (ГХТ) – в сочетании с высокоселективными БАБ (например, бисопрололом). Именно этот подход был использован ведущими фармацевтическими компаниями при разработке новых антигипертензивных препаратов. Так, на смену Тенорику (атенолол 50/100 мг + хлорталидон 25 мг), Лопрессору (метопролол 50/100 мг + ГХТ 25/50 мг), Индериду (пропранолол 40/80 мг + ГХТ 25 мг) пришел современный и эффективный препарат – Лодоз («Никомед»), представляющий собой комбинацию высокоселективного синтетического бета-1-адреноблокатора (бисопролола фумарата) и диуретика (ГХТ в фиксированной дозе 6,25 мг). Лодоз выпускается в следующих дозировках: 2,5, 5 и 10 мг бисопролола в сочетании с 6,25 мг ГХТ, что обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы. Бисопролол характеризуется высокой степенью селективности. Так, индекс кардиоселективности препарата составляет 1:75, в то время как для неселективного пропранолола – 1,8:1, для атенолола и бетаксолола – 1:35, для метопролола – 1:20 [6]. Именно поэтому при применении бисопролола отмечается наименьший риск развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией бета-2-адренорецепторов, включая негативное влияние на углеводный и липидный обмен. Применение бисопролола обеспечивает целый ряд благоприятных эффектов – от нормализации артериального давления и замедления развития атеросклеротического поражения артерий до предотвращения прогрессирования сердечной недостаточности и уменьшения риска внезапной смерти [5]. Антигипертензивная активность бисопролола доказана во многих исследованиях, установлен дозозависимый харак-

тер эффекта препарата. Так, при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут систолическое АД (САД) снижалось на 10, 14 и 20% соответственно. По мере возрастания дозы увеличивалось число пациентов с диастолическим АД (ДАД) < 90 мм рт. ст. [6]. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании у больных АГ пожилого возраста бисопролол в дозе 10–20 мг/сут превосходил по своей эффективности нифедипин пролонгированного действия в дозе 20–40 мг 2 раза в сутки [6]. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMET (Bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study) [7] у 87 больных АГ продемонстрировали, что бисопролол 10 мг/сут сопоставим с метопрололом тартратом 100 мг/сут по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень САД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке. Остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). Таким образом, однократный прием 10 мг бисопролола позволяет достоверно снизить среднее дневное и ночное АД с сохранением суточного ритма АД и надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата. В исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicentre Study) [8] сравнивались антигипертензивная активность бисопролола и атенолола у курящих пациентов с АГ. Бисопролол оказался более эффективным (80% против 52% в группе атенолола). Преимущество бисопролола (10–20 мг/сут) перед нифедипином пролонгированного действия (20–40 мг 2 раза в сутки) у пожилых пациентов с АГ было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании [9]. Кроме того, бисопролол имеет мощную доказательную

базу эффективности его применения у пациентов с АГ и ХСН, которые относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (исследование SIBIS). Стратегически важным параметром при длительной антигипертензивной терапии является период полувыведения препарата ( $T_{1/2}$ ). У бисопролола  $T_{1/2}$  составляет 10–12 часов, что обеспечивает отсутствие значимых колебаний концентрации препарата в крови по сравнению с бета-блокаторами с коротким периодом полувыведения, а значит, и ухудшения микроциркуляции тканей (в том числе мышечной ткани). Снижение микроциркуляции мышечной

Комбинация бисопролола и гидрохлортиазида отвечает всем требованиям рациональной комбинированной терапии: бета-адреноблокатор и тиазидный диуретик потенцируют гипотензивные эффекты и нивелируют побочное действие друг друга.

ткани (составляющей 40% веса тела человека, то есть в среднем 20–30 кг) приводит к нарушению утилизации глюкозы и развитию инсулинорезистентности. Именно поэтому влияние бисопролола на показатели центральной гемодинамики имеет важнейшее значение. На сегодняшний день накоплены данные о влиянии бисопролола на центральное артериальное давление (АД), индекс аугментации (ИА) и скорость пульсовой волны (СПВ), однако они весьма противоречивы. Напомним, что показатели АД значительно варьируют при измерении на периферических кондуитных (плечевой) и центральных эластических (аорта) артериях, причем САД постепенно увеличивается к периферии. Это явление называется ампли-



Показана антигипертензивная эффективность Лодоза и возможность индивидуального подбора дозы с постепенной титрацией, что особенно важно для пожилых пациентов с высоким уровнем коморбидности и метаболическими нарушениями.

фикацией АД и возникает из-за наличия градиента жесткости артерий и отражения пульсовой волны по ходу артерий. Известно, что показатели центрального АД (ЦАД) дают дополнительную информацию о сердечно-сосудистом риске по сравнению с показателями периферического АД. Степень амплификации АД зависит от возраста, факторов риска, уровня вазоактивных веществ в сыворотке крови и приема лекарственных средств [10]. При гипертонической болезни стимуляция симпатической нервной системы норадреналином приводит к повышению среднего АД, СПВ и ИА, что отражает негативное влияние норадреналина на сосуды. Механизм действия бета-блокаторов подразумевает благоприятное влияние на центральную гемодинамику. Однако известно, что, несмотря на снижение периферического АД, БАБ (в частности, атенолол) недостаточно снижают ЦАД. Это объясняется снижением ЧСС и ресинхронизацией отраженной пульсовой волны, в результате чего она отражается в период систолы. Предположительно, этот эффект может частично компенсироваться при применении БАБ с высокой селективностью; отмечается меньшее их влияние на периферическое сопротивление [11]. Тем не менее существуют противоречивые данные в отношении влияния бисопролола на параметры гемодинамики. По одним данным, бисопролол уменьшает жесткость сосудов и снижает СПВ [12], в то

же время в исследовании A.J. Deary и соавт. [13] показано, что бисопролол в дозе 5 мг (в сравнении с амлодипином 5 мг, доксазозином 4 мг, лизиноприлом 10 мг, бендрофуазидом 2,5 мг и плацебо) вызывал наибольшее снижение АД, но, в отличие от других препаратов, приводил к росту ИА. Такой парадоксальный ответ на бисопролол был связан с трехкратным увеличением плазменного уровня мозгового натрийуретического пептида. В другом исследовании у 14 пациентов с артериальной гипертензией АД и ЧСС при лечении бисопрололом достоверно снизились, однако изменений сопротивления каротидных и плечевых артерий выявлено не было. СПВ достоверно снизилась на каротидно-фemorальном и брахиорадиальном сегментах (на  $1,6 \pm 0,8$  м/с на фоне бисопролола и на  $0,06 \pm 0,80$  м/с на фоне плацебо,  $p = 0,001$ ). Показатели эластичности плечевой артерии достоверно повысились, что объясняет антигипертензивный эффект бисопролола [14]. Некоторые исследователи считают, что показатели ИА и СПВ при использовании БАБ не имеют важного значения, поскольку препараты данного класса обладают выраженными кардиопротективными свойствами, которые обеспечивают их влияние на конечные точки [13]. Таким образом, самым важным параметром при назначении селективных БАБ является ЦАД. В этой связи представляет интерес продолжающееся в настоящее время исследование CHAMPION [11]. Целью его является оценка гипотезы, согласно которой лечение бисопрололом в течение 12 недель способно достоверно снижать ЦАД в сравнении с атенололом. Второй компонент препарата Лодоз – гидрохлортиазид – является одним из наиболее часто назначаемых препаратов при лечении АГ. Как было показано в целом ряде клинических исследований, антигипертензивные эффекты ГХТ дозозависимы. Поскольку применение больших доз невозможно из-за высокой час-

тоты неблагоприятных метаболических эффектов, монотерапия ГХТ неоправдана, в то же время включение препарата в комбинированную терапию повышает эффективность лечения АГ. Комбинация бисопролола и ГХТ отвечает всем требованиям рациональной комбинированной терапии: БАБ и ТД потенцируют гипотензивные эффекты и нивелируют побочное действие друг друга. Так, БАБ подавляют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), которая компенсаторно активизируется в ответ на применение ТД. В свою очередь, диуретики предупреждают развитие нежелательных эффектов БАБ за счет вазодилатирующего и натрийуретического эффектов. Эффективность этой комбинации подтверждена в большом количестве клинических исследований, которые проводились начиная с 1933 г. (исследование с участием 36 больных с мягкой и умеренной АГ). В четырех ключевых крупномасштабных плацебоконтролируемых многоцентровых исследованиях комбинации бисопролола и ГХТ суммарно приняли участие 1600 больных с АГ I и II степени. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании было показано преимущество низкодозовой комбинации бисопролола (5 мг) и ГХТ (6,25 мг) над монотерапией большими дозами тех же препаратов как в эффективности (целевые уровни АД достигнуты у 71% больных на фоне комбинированного лечения против 61% – на фоне бисопролола и 47% – на фоне ГХТ 25 мг/сут), так и в безопасности (количество побочных эффектов в группе комбинированной терапии сопоставимо с группой плацебо, в сравнении с ГХТ 25 мг – ниже за счет более низкой частоты развития гипокалиемии) [15]. В многофакторном исследовании [16] с участием 512 пациентов, в течение 12 недель получавших плацебо или монотерапию бисопрололом в дозах 2,5, 5, 10 и 40 мг, монотерапию ГХТ в дозах 6,25