

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,
А.С. САФАРЯН,
В.Д. САРГСЯН,
Г.Р. КУЛИЕВА

Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины, Москва; Кардиологическая клиника «Гули», Тбилиси

Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковы?

Начиная с 1960-х годов β-адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме антигипертензивного действия, БАБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших ИМ, от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции.

В настоящее время назначение БАБ является обязательным при лечении больных с ХСН любой этиологии. Целесообразность использования БАБ при АГ, ИБС, сердечной недостаточности, а также при нарушениях ритма нашло отражение в соответствующих российских рекомендациях (1, 2, 3). Этому способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

Однако в последние годы широко обсуждается вопрос отрицатель-

ных метаболических эффектов БАБ, которые дали возможность некоторым исследователям ставить вопрос об ограничении их применения.

Еще в начале 1990-х годов на основании анализа крупномасштабных исследований было выдвинуто предположение о том, что метаболические эффекты антигипертензивных препаратов могут оказать влияние на эффективность терапии в долгосрочной перспективе (4). В основу этого предположения лег мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности длительной терапии БАБ и диуретиков в плане предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (5). Как известно, БАБ и диуретики были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и в плане снижения риска ССО. В то же время, указанный мета-анализ показал, что реальное снижение риска ССО было значительно ниже ожидаемого (рассчи-

танного на основании снижения уровня АД). Особенно это касалось ИБС. В группе лечения БАБ и диуретиками частота риска развития ИБС оказалась всего лишь на 14-16% ниже, чем в группе плацебо. Учитывая то, что ИБС является основным осложнением АГ, эффективность терапии БАБ и диуретиками была признана недостаточной. В числе основных причин этого явления рассматривались и отрицательные метаболические эффекты этих классов препаратов, которые могли нивелировать положительный эффект от снижения АД. К негативным эффектам БАБ и диуретиков относят усугубление инсулинорезистентности, ухудшение липидного профиля и снижение толерантности к глюкозе.

Таким образом, если положительный эффект от снижения АД конкурирует с проатерогенным и продиабетогенным эффектом антигипертензивной терапии, то возрастает риск развития СД, а в долгосрочной перспективе и ССО. Дальнейшие исследования показали, что другие классы препаратов – антагонисты кальция, ИАПФ, АРА являются, как минимум, метаболически нейтральными. Более того, в опубликованном в 2007 году мета-анализе 22 исследований, который включал более чем 160000 пациентов, было установлено, что применение БАБ и диуретиков ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем плацебо. В этом же мета-анализе было выявлено, что наименьший риск развития СД имеют ИАПФ и АРА (6).

Среди множества причин, снижающих эффективность сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов, необходимо выделить две основных: активация симпатического отдела вегетативной нервной системы и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящие к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции. Можно предположить, что препараты, снижающие активность симпатической нервной системы и улучшающие микроциркуляцию, могли бы быть эффективны у курящих пациентов.

лола не зависел от выраженности СН и ее этиологии (13). Конкор официально рекомендован в качестве препарата выбора в Российских рекомендациях у пациентов с сердечной недостаточностью (3).

Интерес вызывает исследование, в котором была продемонстрирована эффективность бисопролола у курящих пациентов с АГ. В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 94 пациентов с АГ (АД диастолическое в пределах 100-120 мм рт. ст.) эффективность бисопролола сравнивали с атенололом. Частота ответа на терапию составила для бисопролола 68%, для атенолола – 56%. Эффективность бисопролола особенно была выражена у курящих пациентов (14). Результаты данного исследования привлекают к себе внимание в свете имеющихся сведений о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов с АГ. Например, применение β -адреноблокаторов позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в то время как у курящих такой эффект отсутствовал (15). По результатам исследования с применением суточного мониторирования АД у больных АГ было обнаружено, что у курящих пациентов уровни систо-

лического и диастолического АД достоверно выше, чем у некурящих больных. Авторы делают предположение, что данные результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных гипертонией (16).

Анализ национальной выборки леченных лиц с АГ в Швеции, в который было включено 4424 пациента, наблюдавшихся у 189 врачей, свидетельствует о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов. Процент неадекватно леченных лиц в отношении ДАД (≥ 90 мм рт. ст.) у курильщиков составил 32,7%, у некурящих – 25%, $p < 0,01$. Соответствующие цифры САД (≥ 140 мм рт. ст.) равны 72,8% и 68,9%, $p < 0,01$ (17).

В российском многоцентровом исследовании ПРОЛОГ в группе основного лечения эффективность снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих (18). Среди множества причин, снижающих эффективность сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов, необходимо выделить две основных: активация симпатического отдела вегетативной нервной системы и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящие к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции.

Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы в результате возросшей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина у курящих поддерживает повышенный уровень АД, повышает ЧСС. Что же касается дисфункции эндотелия, то она приводит к выраженному периферическому вазоспазму, снижению кровотока на уровне микроциркуляции с последующей ишемией органов и тканей. Ишемия органов и тканей, как известно, является универсальным механизмом, поддерживающим высокое АД. Поэтому можно предположить, что препараты, снижающие активность симпатической нервной системы и улучшающие микроциркуляцию, могли бы быть эффективны у курящих пациентов.

В этой связи заслуживает интереса собственное исследование относительно микроциркуляторных эффектов Конкора. В открытом исследовании у 25 пациентов с мягкой и умеренной АГ изучали микроциркуляторные эффекты Конкора (5-10 мг). Исследование микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-01 НПО «Лазма», Россия. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является простым и безопасным методом изучения микроциркуляции и косвенной оценки эндотелиальной функции. Метод позволяет исследовать изменения потока крови в микроциркуляторном русле при помощи лазерного излучения, используя эффект Допплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и дает воспроизводимые результаты (19).

Важнейшими показателями оценки состояния микроциркуляции являются показатель микроциркуляции (ПМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериальном, капиллярном и венолярном звеньях микроциркуляторного русла. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов,

Бисопролол (название оригинального препарата – Конкор®, Никомед, Норвегия) имеет солидную доказательную базу в различных клинических ситуациях. Необходимо отметить метаболическую нейтральность данного препарата в плане отсутствия влияния на липидный и углеводный профиль. В сравнительном недавнем рандомизированном исследовании 92 пациентов с АГ и компенсированным СД 2 типа бисопролол и каптоприл оказывали одинаковое нейтральное влияние на гликированный гемоглобин, сахар натощак и через 2 часа после ГТТ. Антиангинальное действие Конкора было продемонстрировано в исследовании TIBBS. Было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия. Конкор® официально рекомендован в качестве препарата выбора в Российских рекомендациях у пациентов с сердечной недостаточностью.

снижении числа функционирующих капилляров и запустевании артериолярного звена микроциркуляции, либо при уменьшении скорости движения эритроцитов, т.е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при снижении тонуса артериол и повышении кровенаполнения в системе микроциркуляции. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.). РКК рассчитывается по отношению ПМ максимального к ПМ исходному, выраженное в процентах. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, так и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических явлениях, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс. По показателям ПМ и РКК определяется гемодинамический тип микроциркуляции, который является интегральным показателем для оценки функционирования системы микроциркуляции. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический гемодинамические типы микроциркуляции.

В группе пациентов со спастиче-

ским типом микроциркуляции (14 чел.) после терапии Конкором отмечалось выраженное повышение показателя микроциркуляции. ПМ до лечения составил $3,6 \pm 0,3$, после лечения – $6,8 \pm 0,8$ перф. ед., $p < 0,05$. Это свидетельствует об улучшении притока крови в системе микроциркуляции. Об этом же свидетельствует и динамика РКК. В результате лечения исходно повышенный РКК снизился на 28,6% ($p < 0,001$). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении спастических явлений, повышении числа функционирующих капилляров и улучшении перфузии тканей.

У пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции (8 чел.) на фоне приема Конкора отмечалось снижение ПМ от $7,6 \pm 1,1$ перф. ед. до $4,2 \pm 0,6$ перф. ед., $p < 0,05$. В данном случае снижение ПМ можно расценивать как положительный момент, поскольку это свидетельствует об уменьшении явлений гиперемии. Кроме того, в этой группе пациентов отмечалось повышение исходно сниженного РКК на 32,8% ($p < 0,001$). Это может быть связано с уменьшением избыточного кровенаполнения в артериолярном звене микроциркуляторного сосудистого русла.

Таким образом, применение Конкора привело в целом к улучшению

в системе микроциркуляции у пациентов с АГ. Возможно, с улучшением в системе микроциркуляции связана эффективность Конкора у курящих пациентов с АГ, о которой указывалось выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современную кардиологическую практику невозможно представить без β -блокаторов. Они обладают большими возможностями и используются во многих клинических ситуациях – АГ, ИБС, сердечная недостаточность, тахикардии. Критика β -блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача. Действительно, отдельные β -блокаторы, особенно неселективные, в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, ХОБЛ, периферический атеросклероз), так как обладают отрицательными метаболическими эффектами. Вместе с тем, современные суперселективные β -блокаторы (к которым относится Конкор[®]) не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при метаболическом синдроме и СД. Поэтому практическому врачу необходимо смелее назначать их в различных клинических ситуациях. 

Литература

- Третий пересмотр рекомендаций ВНОК и РМОАГ по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 4 (3), Ч. 1: 105-120.
- Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика Приложение к журналу. 2004.
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2006; 8, №2: 1-35.
- Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press. London, 1994.
- 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: 827-838.
- Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. 2007; 369: 210-207.
- Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. 2005; 366: 1510-1512.
- Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CG034.GL
- Fritts G., Weiner L. Effects of bisoprolol, dosed once daily, on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 32: 77.
- Janka H.U. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and hemoglobin A in nonn-insulin – dependent diabetics // Cardiovasc. Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11): 110.
- Wang B., Song W.H., Liu G.Z. Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus) Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2005 Jul; 44(7): 503-5. Chinese.
- von Arnim T., TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. JACC 1995; 25: 231-8.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. 1999; 353: 9-13.
- Buhler F.R., Berglund G., Anderson O.K., Brunner H.R. et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS) // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986; 8 Suppl 11: S122-7.
- Heyden S., Schneider K.A., Fodor J.G. Smoking habits and antihypertensive treatment. Nephron, 1987; 47, Suppl 1: 99-103.
- Bang L.E., Buttenschon L., Kristensen K.S. et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. Circulation. 1994; 90 (1): 248-53.
- Jourmath G., Nilsson P.M., Petersson U. et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment—a national study in Sweden. Blood Press. 2005; 14(3): 144-50.
- Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию // Кардиоваск. терапия и профил. 2006; №6: 23-26.
- Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.