

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАДЫ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. В обзоре обсуждаются вопросы клинического применения блокаторов бета-адренорецепторов у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Рассматриваются вопросы гемодинамической и метаболической безопасности лечения блокаторами бета-адренорецепторов.

Ключевые слова: блокаторы бета-адренорецепторов, артериальная гипертензия, метаболические эффекты, кардиоваскулярный риск, переносимость, безопасность, прогноз.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени понимание терапевтической роли блокаторов бета-адренорецепторов (ББА) в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) несколько изменилось, что нашло свое отражение в новых рекомендациях NICE committee и клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (Ong H.T., 2007). Обе организации полагают, что ББА не следует рассматривать как предпочтительные лекарственные средства для инициального выбора в лечении АГ (Bangalore S. et al., 2007). Фактически претензии к ББА можно выразить следующими положениями. Во-первых, ББА уступают другим классам антигипертензивных лекарственных средств по способности снижать риск наступления мозгового инсульта и новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС). Во-вторых, неселективные ББА за счет частичной блокады бета₂-адренорецепторов способствуют реализации негативных метаболических и гемодинамических эффектов, таких как дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, индукция инсулинорезистентности, повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение либидо, невозможность контроля над центральным артериальным давлением (АД) и низкая вероятность реверсии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). В-третьих, результаты некоторых эпидемиологических исследований и, в частности, Framingham Heart Study свидетельствуют о том, что пациенты пожилого и старческого возраста не извлекают больше пользы, чем риска, при применении ББА по сравнению с лицами более молодого возраста. Этот эффект эксперты также связывают преимущественно с парциальной бета₂-адреноблокадой (Stuickshank J.M., 2007). Поскольку в большинство рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), оцениваемых в метаанализах, входили пациенты, получавшие атенолол, то закономерно возникал вопрос об эквивалентности клинической эффективности и безопасности (в том числе и метаболической) различных представителей этого класса лекарственных веществ (Padwal R., Lauracis A., 2004). Настоящий обзор посвящен обсуждению некоторых вопросов клинической эффективности и безопасности применения ББА у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ББА

Первоначально предполагалось, что жесткий контроль за системным АД с помощью пяти классов антигипертензивных лекарственных

средств у пациентов с так называемой неосложненной АГ обеспечивает достаточно надежную защиту от возникновения первичных кардиоваскулярных событий. При этом собственно выбор инициального антигипертензивного препарата в большинстве клинических рекомендаций основывался на субъективном мнении врача при учете желания пациента и возможностей системы здравоохранения (Chobanian A.V. et al., 2003; Williams B. et al., 2004). Постулировалось, что сопоставимой мощности антигипертензивного эффекта можно достичь при применении препаратов первой линии в эквивалентных дозах (European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003). При этом частота нежелательных эффектов этих лекарственных средств соотносилась именно к этим гемодинамически эквивалентным дозам препаратов.

Первые сомнения об эквивалентности традиционных дозировок ББА и ряда антигипертензивных лекарственных средств возникали еще в середине 1990-х годов (Dahlof B. et al., 1992). Интерпретация полученных тогда данных основывалась на классификационных свойствах ББА (Beevers D.G., 2005). Вместе с тем после завершения исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) вопрос о «недостаточной» клинической эффективности ББА снова приобрел актуальность. Формально результаты ASCOT-BPLA показали, что ББА атенолол уступает амлодипину по способности как контролировать величину системного АД, так и оказывать благоприятное влияние на частоту кардиоваскулярных событий и прогноз (Dahlof B. et al., 2005). В этом испытании приняли участие 19 257 пациентов с АГ, распределенные в две группы: ББА (атенолола) и блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК) (амлодипина) с последующей перспективой добавления диуретика или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при неадекватном контроле за АД. Через 5,5 года наблюдения частота достижения первичной твердой конечной точки — инфаркта миокарда и кардиоваскулярной смерти — достоверно не различалась между группами пациентов (отношение рисков (hazard ratio/HR)=0,90; 95% доверительный интервал (confidence interval/CI)=0,79–1,02; p=0,11).

Анализ полученных данных показал, что в группе амлодипина достоверно реже, чем в группе атенолола, регистрировали коронарные события (8% против 9%; HR=0,87; 95% CI=0,79–0,96; p=0,007), инсульт (3% против 4%; HR=0,77; 95% CI=0,66–0,89; p=0,0003) и смерть от всех причин (8% против 9%; HR=0,89; 95% CI=0,81–0,99; p=0,02). Кроме того, в когорте пациентов, получавших амлодипин, отмечали более низкие цифры системного АД, индекса массы тела, концентрации триглицеридов, креатинина и глюкозы, а также более высокие показатели холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Мультивариантный анализ продемонстрировал, что отмеченные изменения могли оказать заметное влияние на формирование различий в частоте возникновения кардиоваскулярных событий между группами (Poulter N.R. et al., 2005). Таким образом, ASCOT-

BPLA еще раз продемонстрировало, что пациент извлекает больше пользы от жесткого контроля за величиной АД. При этом атенолол является потенциально метаболически небезопасным лекарственным средством, особенно в комбинации с диуретиком (Lindholm L.H. et al., 2005). Преимущества стратегии лечения пациентов с АГ, основанной на инициальном применении БМКК, привели к дискуссии о месте и роли ББА в лечении больных с АГ вообще.

Для суммирования сведений о влиянии ББА на твердые клинические точки к середине 2007 г. проведены два крупных метаанализа, основной целью которых явилось желание более детально определить кардиопротекторные качества различных стратегий лечения АГ (Carlberg B. et al., 2004; Lindholm L.H. et al., 2005). Результаты количественных метаанализов свидетельствуют, что атенолол может уступать другим антигипертензивным средствам в отношении редукации риска развития мозгового инсульта и кардиоваскулярной смерти. Вместе с тем этот вывод может не распространяться на других представителей этого класса лекарственных средств. Во всяком случае, многие эксперты согласны с тем, что различные фармакологические качества атенолола и других представителей этого класса ББА могут в значительной мере определять и различия в клинической эффективности, в частности в реализации органопротекторных качеств, а также отражаться на переносимости и риске возникновения нежелательных эффектов. Так, атенолол является гидрофильным неселективным ББА, подвергающимся минимальному метаболизму в печени и экскретирующимся с мочой. Во всяком случае, у пациентов пожилого возраста со сниженным почечным клиренсом следует ожидать нарушение экскреции атенолола. С другой стороны, метаболическая активность препарата, зависящая от его бета-блокирующих качеств, носит устойчивый дозозависимый характер.

Необходимо отметить, что не все авторы количественных обзоров пришли к однозначному выводу о клинически недостаточном протекторном эффекте атенолола, не говоря уже и о других ББА. Так, В. Carlberg и соавторы (2004) установили, что в 4 РКИ атенолол не отличался от плацебо по способности редуцировать риск общей смертности (относительный риск (relative risk/RR)=1,01; 95% CI=0,89–1,15), кардиоваскулярной смертности (RR=0,99; 95% CI=0,83–1,18), инфаркта миокарда (RR=0,99; 95% CI=0,83–1,19) и мозгового инсульта (RR=0,85; 95% CI=0,72–1,01). В 5 РКИ, в которых атенолол сопоставлялся с различными антигипертензивными стратегиями (n=17 671), несмотря на эквивалентную редукацию системного АД, применение атенолола ассоциировалось с более высокой общей смертностью (RR=1,13; 95% CI=1,02–1,25), кардиоваскулярной смертностью (RR=1,16; 95% CI=1,00–1,34) и частотой развития инсульта (RR=1,30; 95% CI=1,12–1,50).

Результаты метаанализа, выполненного L.H. Lindholm и соавторами (2005), оказались более негативными для атенолола и благоприятными для других ББА. Так, ББА в целом оказались несколько хуже

других антигипертензивных лекарственных средств в отношении превенции инсульта ($RR=1,16$; $95\% CI=1,04-1,30$), однако для ателолола и иных представителей класса ББА этот эффект существенным образом различался. По сравнению с другими антигипертензивными лекарственными средствами применение ателолола ассоциировалось с повышением риска возникновения инсульта ($RR=1,26$; $95\% CI=1,15-1,38$) и общей смертности ($RR=1,08$; $95\% CI=1,02-1,14$). С другой стороны, применение иных ББА не сопровождалось снижением клинической эффективности как в отношении предотвращения наступления инсульта ($RR=1,20$; $95\% CI=0,30-4,71$) и инфаркта миокарда ($RR=0,86$; $95\% CI=0,67-1,11$), так и снижения общей смертности ($RR=0,89$; $95\% CI=0,70-1,12$).

Еще одна попытка оценки влияния различных стратегий лечения больных с АГ была сделана С.С. Wiysonge и соавторами (2007). Авторы включили в количественный метаанализ 13 РКИ ($n=91\ 561$), посвященных применению ББА (4 РКИ, 23 613 пациентов, 75% пациентов получали ателолол), диуретиков (5 РКИ, 18 241 больной), БМКК (4 РКИ, 44 825 больных), блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (3 РКИ, 10 828 больных). Анализ полученных данных показал, что риск общей смерти был сопоставимым в когортах больных, получавших ББА и плацебо ($RR=0,99$; $95\% CI=0,88-1,11$; $I^2=0\%$), диуретиков и ингибиторов РАС, но недостоверно выше для ББА по сравнению с БМКК ($RR=1,07$; $95\% CI=1,00-1,14$; $I^2=2,2\%$). Риск развития фатальных кардиоваскулярных событий и инсульта был существенно ниже в когорте больных, получавших ББА, по сравнению с плацебо ($RR=0,88$; $95\% CI=0,79-0,97$; $I^2=21,4\%$) и ($RR=0,80$; $95\% CI=0,66-0,96$; $I^2=0\%$) соответственно. Неожиданным явился тот факт, что эффект ББА в отношении редукции кардиоваскулярных событий был несколько ниже, чем у БМКК ($RR=1,18$; $95\% CI=1,08-1,29$; $I^2=0\%$), но при этом не отличался от такового при применении блокаторов РАС.

Таким образом, на основании столь часто цитируемых результатов метаанализов, приведенных выше, достаточно трудно сделать вывод о том, что применение ББА приводит к неоптимальному снижению смертности, при условии, что этот ББА не есть ателолол. Кроме этого, внимание исследователей фокусировалось прежде всего на показателях, отражающих клиническую эффективность, тогда как оценка безопасности лечения также является одним из важнейших параметров проведенного вмешательства. Как известно, общая смертность отражает именно недифференцированные риски, влияющие на безопасность различных стратегий лечения. Во всех 3 метаанализах ББА, даже при условии, что большинство пациентов в РКИ принимали именно ателолол, не оказывали негативного влияния на указанный показатель ни по сравнению с плацебо, ни по отношению к другим классам антигипертензивных лекарственных средств. Формально это является отражением весьма приемлемого уровня безопасности при лечении ББА.

ББА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Пациенты старших возрастных групп могут иметь несколько отличный от молодых лиц терапевтический профиль хронической бета-адреноблокады (MRC Working Party, 1992; Khan N., McAlister F.A., 2006). Так, N. Khan, F.A. McAlister (2006) оценили частоту возникновения кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти) у 145 811 больных с АГ, принимавших участие в 21 РКИ. В когорте больных в возрасте младше 60 лет ББА способствовали достоверному снижению риска развития кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо (19 414 больных; $RR=0,86$; $95\% CI=0,74-0,99$) и не отличались в этом отношении от других антигипертензивных лекарственных средств (30 412 больных; $RR=0,97$; $95\% CI=0,88-1,07$). В когорте пациентов в возрасте старше 60 лет ББА оказывали эффект в отношении выживаемости, неотличимый от плацебо (8019 больных; $RR=0,89$; $95\% CI=0,75-1,05$), и были менее эффективны по сравнению с другими антигипертензивными лекарственными средствами по способности редуцировать риск манифестации любых кардиоваскулярных событий (79 775 больных; $RR=1,06$; $95\% CI=1,01-1,10$). Эти результаты имеют серьезное клиническое значение и свидетельствуют о существовании различий в патофизиологии АГ в молодом и пожилом возрасте (Franklin S.S. et al., 1997; Benetos A. et al., 2002).

Таким образом, вряд ли можно с уверенностью говорить о том, что эра бета-адреноблокады в лечении «неосложненной» АГ закончилась («the end of beta-blockers in uncomplicated hypertension»), скорее показания к назначению этого класса веществ были уточнены и детально пересмотрены с учетом имеющегося у них приемлемого уровня безопасности (Resnick L.M., Lester M.H., 2002). Отражением понимания этого вопроса является сдержанное отношение к назначению ББА у пациентов старших возрастных групп в качестве инициального лекарственного средства для лечения при АГ. Однако это существенно не повлияло на отношение к ББА как одному из наиболее широко применяемых и эффективных классов лекарственных средств и не препятствует использованию препаратов этого класса при наличии специальных показаний к назначению, в том числе при сердечной недостаточности (СН), инфаркте миокарда и в постинфарктный период, а также при тахикардии (Singh B.N., 2005; Rosen A.B et al., 2007).

ББА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинические показания для ББА были серьезно расширены от профилактики возникновения кардиоваскулярных событий, ассоциированных с атеротромбозом, до лечения СН (CIBIS-II Investigators and Committees, 1999; Nuttall S.L. et al., 2000; Shivkumar K., 2000; Hedblad B. et al., 2001). Так, установлена возможность контроля за прогрессирующим системного атеросклероза с помощью метопролола (Hedblad B. et al., 2001). При этом редукция толщины интимо-

медиального сегмента общей сонной артерии — известного маркера высокого кардиоваскулярного риска — составила 0,058 мм/год ($p=0,004$), что ассоциировалось со снижением общей и кардиоваскулярной смертности в группе пациентов, получавших БАА, по сравнению с теми лицами, которым не была назначена подобная терапия (8% против 19%; $p=0,031$). И хотя роль БАА в ранний период инфаркта миокарда и является противоречивой, этот класс веществ находит широкое клиническое применение в программах вторичной профилактики кардиоваскулярных событий у пациентов с высоким риском (таблица).

N. Freemantle и соавторы (1999), проанализировав результаты 31 РКИ ($n=24\,974$), пришли к заключению, что БАА способствуют статистически значимому снижению риска смертности от всех причин (отношение шансов (odds ratio/OR)=0,77; 95% CI=0,69–0,85). Полученные данные были справедливы для ацебутолола, метопролола, пропранолола, тимолола, тогда как атенолол не оказывал влияния на риск наступления смертельного исхода (OR=1,02; 95% CI=0,52–1,99). Отмечен и тот факт, что количество пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного смертельного события после перенесенного инфаркта миокарда, для БАА одно из самых небольших и составляет 42. Напротив, аналогичный показатель для статина и антиагреганта достигает 94 и 153 соответственно.

БАА доказали свою уникальную способность снижать риск наступления смертельного исхода у пациентов как манифестной, так и асимптомной СН (CIBIS-II Investigators and Committees, 1999; MERIT-HF Study Group, 1999; Packer M. et al., 2001). Благоприятный терапевтический профиль БАА отразился и на снижении частоты госпитализаций, в том числе связанных с прогрессированием СН, увеличении физической

работоспособности и повышении качества жизни. Однако подобные эффекты были описаны для бисопролола, карведилола, метопролола и небиволола. Как и в случае с атенололом при лечении АГ, существуют неудачные проекты с применением бундидолола у пациентов с СН. Последний не продемонстрировал в условиях специально спланированного РКИ благоприятного влияния на выживаемость и смертность у пациентов с документированной дисфункцией ЛЖ и манифестной СН III–IV функционального класса (HR=0,90; 95% CI=0,78–1,02; $p=0,10$) (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators, 2001).

Бисопролол рекомендован для лечения хронической СН как у детей, так и у взрослых не только благодаря доказанному позитивному влиянию на ближайший и отдаленный прогноз, улучшению качества жизни, но и оптимальному соотношению эффективность/безопасность. Авторы отметили чрезвычайно низкую частоту возникновения потенциально негативных метаболических нарушений (Foerster S.R., Canter C.E., 2008; Rosenberg J., Gustafsson F., 2008).

БАА И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Можно согласиться с тем, что следует очень внимательно и объективно относиться к интерпретации результатов РКИ, посвященных применению БАА у пациентов с АГ. Особенно это касается обсуждения вопроса о так называемой метаболической безопасности этого класса лекарственных средств (Daly S. et al., 2006). Обсуждая этот вопрос, необходимо отчетливо представлять, о каких именно рисках идет речь: потенциально реализуемых или реально верифицируемых с клинически значимой частотой. Так, например диуретики являются потенциально метаболически активными и в этом смысле небезопасными

Таблица
Способность различных БАА модифицировать клинические исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями (по данным MRC Working Party, 1992; CIBIS-II Investigators and Committees, 1999; Freemantle N. et al., 1999; Poldermans D. et al., 1999; 2001; Packer M. et al., 2001; Carlberg B. et al., 2004; de Groote P. et al., 2007)

БАА	Клиническое состояние						
	АГ	Инфаркт миокарда (первые 72 ч)	Инфаркт миокарда (более 72 ч)	Стенокардия напряжения	Пери- и интраоперативный риск	СН	Пациенты высокого кардиоваскулярного риска
Бисопролол*	Снижение риска возникновения кардиоваскулярных событий, повышение выживаемости	–	–	Улучшение ближайшего и отдаленного прогноза	Снижение риска смертельного исхода и редукция кардиоваскулярных событий	Снижение смертности и частоты госпитализаций, повышение качества жизни	Улучшение ближайшего и отдаленного прогноза
Карведилол		–	Улучшение ближайшего и отдаленного прогноза				
Небиволол		–	–	–	–	–	–
Метопролола сукцинат		Снижение риска внезапной и кардиоваскулярной смерти	Улучшение ближайшего и отдаленного прогноза	–	–	–	–
Ацебутолол				–	–	–	–
Пропранолол				–	–	–	–
Тимолол				–	–	–	–
Атенолол		–	–	–	–	–	–

*Международное непатентованное название (International Nonproprietary Names/INN) – bisoprololom (лат.), bisoprolol (англ.), бизопролол (рус.) [прим. ред.].

антигипертензивными препаратами, однако в исследовании ALLHAT, где пациенты длительно получали тиазидоподобный диуретик, не было установлено ассоциации между его метаболическими эффектами и частотой регистрации твердых клинических конечных точек (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002). Напротив, результаты испытания продемонстрировали, что их кардиопротекторный потенциал вполне сопоставим с таковым у более новых антигипертензивных лекарственных средств. Более того, диуретики оказались способными существенно снижать риск развития мозгового инсульта, и в метаанализе, проведенном В.М. Psaty и соавторами (2006) (42 РКИ, 192 478 больных), они не уступали другим антигипертензивным препаратам по способности редуцировать частоту любых сердечно-сосудистых событий (Psaty V.M. et al., 2006). Таким образом, потенциальные метаболические риски диуретической терапии в этом РКИ не реализовались в клинически значимые события, снижающие эффективность терапии.

Однако, действительно, **потенциальные** риски, заложенные в молекулу атенолола, не дают возможность рассматривать его как **потенциально** безопасный лекарственный препарат. С другой стороны, любые позитивные метаболические качества могут быть расценены как потенциально негативные в различных клинических ситуациях. Не секрет, что некоторые антагонисты АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, такие как лозартан и ольмесартан, рассматривающиеся как близкие к идеальным по уровню безопасности, обладают урикозурическим эффектом, что формально может способствовать образованию конкрементов в почках и снижению почечной функции (Abuissa H. et al., 2005). Вместе с тем редукция уровня мочевой кислоты в крови расценивается как благоприятный прогностический признак снижения риска развития сердечно-сосудистых событий. Являются ли эти риски взаимно комплементарными или они характеризуют неоптимальный метаболический профиль признанного высокобезопасного лекарственного средства? Аналогичные проблемы возникают и при рассмотрении возможных и реальных рисков хронической бета-адреноблокады (Gress T.W. et al., 2000; Sharma A.M. et al., 2001). По крайней мере уже имеются сведения о неравнозначности метаболического профиля безопасности некоторых ББА у пациентов с документированным сахарным диабетом (Bell D.S., 2003; Bakris G.L. et al., 2004) и гиперлипидемией (Frishman W.H. et al., 1997).

Ряд экспертов критически относятся к уравниванию всех ББА с атенололом (Cruickshank J.M., 2007). Так, высокоселективный блокатор бета₁-адренорецепторов бисопролол подтвердил свою метаболическую нейтральность в отношении традиционных метаболических факторов риска и, более того, оказался не способен индуцировать повышение периферического сосудистого сопротивления и инсулинорезистентности (Cruickshank J.M., 2007; Hiltunen T.P. et al., 2007). Причем проведенные метаанализы оказались неспособными селективно оценить вклад каждого из применяемых ББА в реализацию органопротекторных влияний в когорте

больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Очевидно, что требуются дополнительные исследования, позволяющие более корректно оценить профиль эффективности и безопасности в большом диапазоне доз для каждого из ББА изолированно.

Существуют ли бесспорные преимущества высокоселективной бета₁-адреноблокады? Безусловно, у пациентов с АГ при наличии специальных показаний использование такого подхода наиболее оправдано хотя бы с позиций минимального метаболического риска (Gemmell I. et al., 2006). Вместе с тем для многих клинических ситуаций хроническая бета₁-адреноблокада имеет серьезные доказательства благоприятного влияния на клинические исходы и качество жизни (Ko D.T. et al., 2004). Так, по мнению W.J. Remme (2007) ББА имеют преимущества перед блокаторами РАС в отношении повышения вероятности выживания у пациентов с документированной дисфункцией ЛЖ. Результаты исследования CIBIS-III наглядно свидетельствуют о приемлемом профиле эффективности/безопасности при применении высокоселективного блокатора бета₁-адренорецепторов бисопролола у пациентов с асимптомной СН (de Groot P. et al., 2007). Авторы дополнительно отмечают чрезвычайно низкую частоту нежелательных эффектов бисопролола даже в популяции пациентов пожилого возраста. При этом препарат реализует свой благоприятный терапевтический потенциал у пациентов с ишемической и неишемической кардиопатией (Kernis S.J. et al., 2004; Fauchier L. et al., 2007). В этой связи высокоселективная блокада адренорецепторов, в отличие от неселективной, рассматривается как реальная альтернатива ингибиторам АПФ в программах профилактики манифестации дисфункции ЛЖ у пациентов с высоким риском (Gemmell I. et al., 2006; Cruickshank J.M., 2007). Необходимо отметить, что бисопролол способен эффективно редуцировать риск смертельного исхода и снижать частоту возникновения любых сердечно-сосудистых событий в пери- и постоперационный период (Poldermans D. et al., 2001; London M., 2007), не оказывая клинически значимого влияния на риск возникновения депрессии (van Melle J.P. et al., 2006). Кроме того, ББА рекомендованы как препараты второй линии в лечении пациентов с ренопаренхиматозной АГ. Так, бисопролол не оказывал негативного влияния на регионарный почечный кровоток, почечную функцию и скорость клубочковой фильтрации, способствуя достижению адекватного контроля за величиной системного АД (Paterna S. et al., 2007). Отметим, что у больных с ИБС и сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких сохраняется принципиальная возможность назначения бисопролола, если пациент, по мнению врача, извлекает больше пользы, чем риска (Egred M. et al., 2005). При этом вероятность ухудшения бронхиальной проходимости минимизирована (Salpeter S.R. et al., 2004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение отметим, что ББА сохраняют свое значение в качестве высокоэффективных средств для лечения пациентов высокого сердечно-сосудистого

риска. Повышение уровня метаболической безопасности является актуальным практически для всех классов антигипертензивных лекарственных средств, а БАБ требуют взвешенного подхода с обязательной оценкой соотношения риск/польза. При этом программа вторичной профилактики кардиоваскулярных событий у пациентов с высоким риском с помощью селективной бета₁-адреноблокады выглядит наиболее оптимистично. Вероятно, продолжение исследований в направлении более детальной оценки перспектив применения БАБ у пациентов с сопутствующими метаболическими факторами риска может привести к большому пониманию в эту проблему.

ЛИТЕРАТУРА

- Abuissa H., Jones P.G., Marso S.P., O'Keefe J.H. Jr.** (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 46(5): 821–826.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group** (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23): 2981–2997.
- Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al.; GEMINI Investigators** (2004) Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(18): 2227–2236.
- Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J.** (2007) Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50(7): 563–572.
- Beevers D.G.** (2005) The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet*, 366(9496): 1510–1512.
- Bell D.S.** (2003) Use of beta blockers in the patient with diabetes. *Endocrinologist*, 13: 116–123.
- Benetos A., Waeber B., Izzo J. et al.** (2002) Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am. J. Hypertens.*, 15(12): 1101–1108.
- Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators** (2001) A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 344(22): 1659–1667.
- Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H.** (2004) Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*, 364(9446): 1684–1689.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee** (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289(19): 2560–2572.
- CIBIS-II Investigators and Committees** (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*, 353(9146): 9–13.
- Cruikshank J.M.** (2007) Are we misunderstanding beta-blockers. *Int. J. Cardiol.*, 120(1): 10–27.
- Dahlof B., Pennert K., Hansson L.** (1992) Regression of left ventricular hypertrophy — a meta-analysis. *Clin. Exp. Hypertens. A*, 14(1–2): 173–180.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators** (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9489): 895–906.
- Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J.L. et al.; Euro Heart Survey Investigators** (2006) The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur. Heart J.*, 27(11): 1298–1304.
- de Groote P., Ennezat P.V., Mouquet F.** (2007) Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Vasc. Health Risk Manag.*, 3(4): 431–439.
- Egred M., Shaw S., Mohammad B. et al.** (2005) Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*, 98(7): 493–497.
- European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines Committee** (2003) 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, 21(6): 1011–1053.
- Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A., Babuty D.** (2007) Comparison of the beneficial effect of beta-blockers on mortality in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Heart Fail.*, 9(11): 1136–1139.
- Foerster S.R., Canter C.E.** (2008) Pediatric Heart Failure Therapy with beta-Adrenoceptor Antagonists. *Paediatr. Drugs*, 10(2): 125–134.
- Franklin S.S., Gustin W. 4th, Wong N.D. et al.** (1997) Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham heart study. *Circulation*, 96(1): 308–315.
- Freemantle N., Cleland J., Young P. et al.** (1999) beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 318(7200): 1730–1737.
- Frishman W.H., Clark A., Johnson B.** (1997) Effects of cardiovascular drugs on plasma lipids and lipoproteins. In: W.H. Sonnenblick, E.H. Sonnenblick (Eds.) *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. McGraw Hill, New York, pp. 1515–1559.
- Gemmell I., Heller R.F., Payne K. et al.** (2006) Potential population impact of the UK government strategy for reducing the burden of coronary heart disease in England: comparing primary and secondary prevention strategies. *Qual. Saf. Health Care*, 15(5): 339–343.
- Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al.** (2000) Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N. Engl. J. Med.*, 342(13): 905–912.
- Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. et al.** (2001) Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*, 103(13): 1721–1726.
- Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg T. et al.** (2007) Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENRES Study). *Am. J. Hypertens.*, 20(3): 311–318.
- Kernis S.J., Harjai K.J., Stone G.W. et al.** (2004) Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43(10): 1773–1779.
- Khan N., McAlister F.A.** (2006) Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*, 174(12): 1737–1742.
- Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al.** (2004) Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch. Intern. Med.*, 164(13): 1389–1394.
- Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O.** (2005) Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*, 366(9496): 1545–1553.

London M.J. (2007) Con: Beta-blockers are indicated for all adults at increased risk undergoing noncardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 104(1): 11–14.

MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 353(9169): 2001–2007.

MRC Working Party (1992) Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*, 304(6824): 405–412.

Nuttall S.L., Toescu V., Kendall M.J. (2000) beta Blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction. *BMJ*, 320(7234): 581.

Ong H.T. (2007) Beta blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ*, 334(7600): 946–949.

Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 344(22): 1651–1658.

Padwal R., Laupacis A. (2004) Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 27(1): 247–255.

Paterna S., Parrinello G., Di Pasquale P. et al. (2007) Medium-term effects of bisoprolol administration on renal hemodynamics and function in mild to moderate essential hypertension. *Adv. Ther.*, 24(6): 1260–1270.

Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. (1999) The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 341(24): 1789–1794.

Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al.; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group (2001) Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur. Heart J.*, 22(15): 1353–1358.

Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B. et al.; ASCOT Investigators (2005) Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*, 366(9489): 907–913.

Psaty B.M., Weiss N.S., Furberg C.D. (2006) Recent trials in hypertension: compelling science or commercial speech? *JAMA*, 295(14): 1704–1706.

Remme W.J. (2007) Beta blockers or angiotensin-converting-enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker: what should be first? *Cardiol. Clin.*, 25(4): 581–594.

Resnick L.M., Lester M.H. (2002) Differential effects of antihypertensive drug therapy on arterial compliance. *Am. J. Hypertens.*, 15(12): 1096–1100.

Rosen A.B., Cutler D.M., Norton D.M. et al. (2007) The value of coronary heart disease care for the elderly: 1987–2002. *Health Aff. (Millwood)*, 26(1): 111–123.

Rosenberg J., Gustafsson F. (2008) Bisoprolol for congestive heart failure. *Expert Opin. Pharmacother.*, 9(2): 293–300.

Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. (2004) Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*, 125(6): 2309–2321.

Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. et al. (2001) Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*, 37(2): 250–254.

Shivkumar K. (2000) Review: long-term beta-blocker use reduces mortality after myocardial infarction. *Evid. Based Med.*, 5(1): 12.

Singh B.N. (2005) Beta-Adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory compounds: an overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 10(Suppl. 1): S3–S14.

van Melle J.P., Verbeek D.E., van den Berg M.P. et al. (2006) Beta-blockers and depression after myocardial infarction: a multi-center prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48(11): 2209–2214.

Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al.; BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society (2004) British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ*, 328(7440): 634–640.

Wysong C.S., Bradley H., Mayosi B.M., Maroney R., Mbewu A., Opie L.H., Volmink J. (2007) Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007*, Issue 1. Art. No.: CD002003.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ХРОНІЧНОЇ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАДИ У ХВОРИХ З ВИСОКИМ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ

О.Є. Березін

Резюме. В огляді обговорюються питання щодо клінічного застосування блокаторів бета-адреноре-цепторів у хворих з високим кардіоваскулярним ризиком. Розглядаються питання гемодинамічної та метаболічної безпеки лікування блокаторами бета-адренорецепторів.

Ключові слова: блокатори бета-адренорецепторів, артеріальна гіпертензія, метаболічні ефекти, кардіоваскулярний ризик, переносимість, безпека, прогноз.

EFFICACY AND SAFETY OF CHRONIC BETA-BLOCKADE IN HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS

A.E. Berezin

Summary. Some questions on the clinical application of beta-blockers in high cardiovascular risk patients are discussed in the review. Hemodynamic and metabolic safety of the treatment with beta-blockers are considered.

Key words: beta-blockers, arterial hypertension, metabolic effects, cardiovascular risk, tolerability, safety, prognosis. □

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2