

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ОСТАЮТСЯ В РЯДУ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. Маколкин, член-корреспондент РАМН, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: dvmak@mail.ru

Рассматривается принципиальная возможность применения β-адреноблокаторов как антигипертензивных препаратов. Подчеркивается, что препарат III поколения – небиволол обладает по сравнению с другими β-адреноблокаторами рядом положительных свойств, что позволяет использовать его и при нарушениях липидного и углеводного обмена, а также при сопутствующих нарушениях бронхиальной проходимости.

Ключевые слова: β-адреноблокаторы, небиволол, антигипертензивные препараты, вазодилатирующий эффект.

Гипертоническая болезнь (или эссенциальная артериальная гипертензия – АГ, термины равнозначны) как одно из наиболее широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы – важнейший фактор риска развития основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), определяющих высокую смертность в РФ. Распространенность АГ среди населения РФ в 2009 г. составила 40,8% (у мужчин – 36,6%, у женщин – 42,9%), причем осведомлены о наличии у них АГ 83,9–87,1% больных [1]. При этом принимают антигипертензивные препараты многие (69,5%), однако контролируют АД на целевом уровне всего 23,2% пациентов. По данным рабочей группы ВОЗ, Россия по смертности от этих заболеваний, к сожалению, занимает одно из первых мест в мире. Так, у мужчин 45–57 лет 87,5% случаев смерти от ССЗ приходится на ИБС и МИ, а доля этих заболеваний в структуре общей смертности – 40,8%. У женщин того же возраста доля ишемической болезни сердца (ИБС) и МИ в структуре смертности от ССЗ составляет 85%, а в структуре общей смертности – 45,4%. В связи со сказанным знание современных подходов к лечению АГ весьма актуально.

Для лечения АГ рекомендуют 5 основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Дополнительно при комбинированной терапии можно использовать α-АБ, агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина. Отметим, что еще в 1993–1995 гг. в исследовании TOMHS [2] сравнивали антигипертензивную активность 5 групп антигипертензивных препаратов (АК, БАБ, диуретиков, ИАПФ, α-АБ), а также их влияние на массу миокарда у 902 пациентов (возраст – 45–69 лет) с диастолическим АД (ДАД) 90–99 мм рт. ст. Исследование продолжалось 4,4 года, была выявлена примерно одинаковая антигипертензивная активность препаратов, однако диуретики несколько больше снижали массу миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Из всей группы антигипертензивных препаратов наибольший интерес представляют БАБ, поскольку отношение к ним как к антигипертензивным препаратам в разные годы существенно менялось, как и к их возможным побочным действиям. Среди антигипертензивных препаратов БАБ занимают особое место хотя бы еще и потому, что они снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а у 1/3 пациентов с АГ ЧСС повышена. Один из первых БАБ – пропранолол – появился в 1976 г., далее были синтезированы и другие молекулы [3, 4]. Гипотензивные препараты этого класса хорошо снижают АД и были рекомендованы Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [5] в качестве антигипертензивных средств (как правило, в сочетании с тиазидным диуретиком). БАБ широко использовали для лечения и других ССЗ (ИБС, хроническая сердечная недостаточность). БАБ II поколения – водорастворимый атенолол – широко применяли как препарат сравнения в таких больших исследованиях, как MRC [6], LIFE [7], ASCOT-BPLA [8], INVEST [9], ELSA [10]. Несмотря на длительную историю их применения и включение БАБ в руководства по лечению гипертонии, в недавних мета-анализах показано, что все еще остается открытым вопрос о роли БАБ по сравнению с таковой у других классов антигипертензивных лекарств. В ряде мета-анализов было показано, что БАБ оказывают субоптимальный эффект в отношении снижения риска развития инсульта, но с ними связан повышенный в сравнении с таковым у других антигипертензивных препаратов риск развития новых случаев диабета. Однако показано [11, 12], что в проведенных мета-анализах основным изучаемым БАБ был атенолол, а результатов с использованием других БАБ недостаточно для каких-либо четких выводов. Более того, частоту развития новых случаев диабета исследовали суммарно для атенолола, метопролола, пропранолола и прочих БАБ без вазодилатирующих свойств [11]. Как известно, традиционные БАБ – атенолол, метопролол и пропранолол – снижают АД в основном за счет снижения сердечного выброса путем торможения хронотропного и инотропного механизмов [13]. Однако снижение сердечного выброса может вызвать компенсаторную периферическую вазоконстрикцию для поддержания АД, что влечет за собой повышение периферического сосудистого сопротивления, а это – признак хронической гипертонии [13]. Повышение системного сосудистого сопротивления снижает периферический кровоток, в том числе в мышцах, и может неблагоприятно воздействовать на метаболизм липидов и глюкозы, что в итоге приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и сахарному диабету (СД) [13, 14].

БАБ III поколения небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) лишен неблагоприятных свойств традиционных БАБ. Небиволол остается единственным высокоселективным β-блокатором (индекс блокирования β₁/β₂-рецепторов на принятых стандартных тест-системах – 321, что в 10–20 раз превышает аналогичные показатели для других кардиоселективных БАБ), модулирующим синтез оксида азота в эндотелии сосудов, что приводит к эндотелийзависимой вазодилатации и оказывает выраженное ангиопротективное действие. Антигипертензивное действие небиволола имеет ряд особенностей:

- высокая частота ответа при монотерапии (70–80%);
- физиологическое плавное снижение систолического АД (САД), ДАД и ЧСС;
- индекс «пиковый/остаточный эффект» – 90%;

- отсутствуют «синдром отмены» и ортостатическая гипотензия;
- улучшается мозговой кровоток;
- при длительном применении не развивается толерантность;
- не требуется титрование дозы;
- эффективность не зависит от пола и возраста.

Небиволол оказывает антиангинальное действие благодаря тому, что препятствует ишемическому повреждению кардиомиоцитов, индуцируя NO-зависимую дилатацию коронарных сосудов. В условиях ишемического повреждения препарат оказывает и антифибрилляторное действие.

Наконец, небиволол дает благоприятный гемодинамический эффект:

- повышается сердечный выброс;
- снижается периферическое сопротивление сосудов;
- снижаются конечное ДАД и напряжение стенки ЛЖ;
- улучшаются показатели диастолического наполнения (скорость и объем наполнения).

Преимущества периферической вазодилатации – снижение сердечной пред- и постнагрузки, отсутствие побочного действия на метаболизм липидов и глюкозы, возможное обратное развитие ремоделирования артерий [14]. Артериальное ремоделирование (жесткость сосуда) увеличивает дистальное отражение волны обратно в аорту, она суммируется с исходящей из сердца пульсовой волной, увеличивая таким образом центральное аортальное давление. Обратное развитие ремоделирования может снизить центральное давление. Снижая АД более физиологичным способом, вазодилатирующие БАБ больше подходят для лечения АГ, чем традиционные [14–16].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в которое были включены 909 пациентов с АГ I степени, показало, что небиволол в дозах от 1,25–10 мг в день эффективно снижал САД и ДАД по сравнению с плацебо после 84 дней терапии ($p \leq 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно для всех доз) [17]. В открытом 6-недельном исследовании у 6356 пациентов с АГ (ДАД – в пределах 90–115 мм рт. ст., среднее САД – 162 мм рт. ст.) небиволол (5–10 мг в день) значительно снижал средние САД и ДАД по сравнению с исходными (–24 и –13 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$ для обеих величин) [18]. Невиволол (2,5–10 мг/сут) также исследовали как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у пациентов с гипертонией и СД типа 2 в течение 3 мес; САД и ДАД снизились соответственно на 21 и 11 мм рт. ст. [19]. Хотя большинство пациентов, получавших небиволол в дозе 5 мг/сут, достигли АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., лишь у 9,6% больных был достигнут целевой уровень АД, рекомендуемый для пациентов с СД ($< 130/80$ мм рт. ст.) [18].

Небиволол характеризуется высоким профилем безопасности и хорошо переносится. Он обладает эффективностью, сравнимой с таковой у других БАБ и прочих антигипертензивных препаратов [22]. В мета-анализе 12 клинических исследований у больных с АГ достижение целевого АД при назначении небиволола наступало чаще, нежели в группе ИАПФ, но с такой же частотой, как в группах других БАБ, АК и БРА [18]. В публикации [21] вполне определенно говорится о существенных преимуществах БАБ с вазодилатирующими свойствами.

Небилет

Небиволол 5 мг № 14, 28

ДВОЙНОЙ
МЕХАНИЗМ
ДЕЙСТВИЯ

Преимущество Небилета перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- НЕБИЛЕТ – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами
- Рекомендован к использованию при АГ как препарат первой линии*
- Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД*
- Не оказывает неблагоприятных метаболических и диабетогенных эффектов**



Рег. уд. П № 011417/01 от 26.10.2004

BERLIN-HEMI
МЕНАРИНИ

* Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC), 2007

** Rosel E. A, Rizzoni D. Metabolic Profile of Nebivolol, a β -adrenoreceptor Antagonist with Unique Characteristics. Drugs 2007; 67 (8): 1097-1107

Таким образом, нет никаких оснований исключать БАБ с вазодилатирующими свойствами из числа антигипертензивных препаратов. Не следует также забывать, что небиволл весьма эффективен в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности, что убедительно показано в исследовании SENIORS [22].

Литература

1. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е. и др. Артериальная гипертония и приверженность терапии // Врач. – 2009; 12: 39–42.
2. Neaton J., Grimm R., Prineas J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // JAMA. – 1993; 270: 713–724.
3. Frishman W. A historical perspective on the development of β -adrenergic blockers // J. Clin. Hypertens. – 2007; 9 (suppl): 19–27.
4. Black H. Do beta-blockers have a role in hypertension any longer? // Medscape Cardiol. – 2006;10.
5. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. 7-JNS Hypertension. – 2003; 42: 1206–1252.
6. Lever A., Brennan P. MRC trial of treatment in elderly hypertensive // Clin. Exp. Hypertens. – 1993; 15: 941–942.
7. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. 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.
8. Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al. 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 randomized controlled trial // Lancet. – 2005; 366: 895–906.
9. Pepine C., Handberg E., Cooper-DeHoff R. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease // JAMA. – 2003; 290: 2805–2816.
10. Zanchetti A., Bond M., Henning M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis // Circulation. – 2002; 106: 2422–2427.
11. Lindholm L., Carlberg B., Samuelsson O. Should β -blockers first choose in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet. – 2005; 366: 1545–1553.
12. Bradley H., Wiysonge C., Volmink J. et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis // J. Hypertension. – 2006; 24: 2131–2141.
13. Messerli F., Grossman E. β -blockers in hypertension: is carvedilol different? // Am. J. Cardiol. – 2004; 93 (suppl): 7–12.
14. Le Brocq M., Leslie S., Milliken P. et al. Endothelial dysfunction: from molecular mechanism to measurement, clinical implications, the therapeutic opportunities // Antioxid Redox Signal. – 2008; 10: 1631.
15. Kelly R., Daley J., Avolio A. et al. Arterial dilatation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension // Hypertension. – 1989; 14: 14–21.
16. McEniery C., Schmitt M., Qaesem A. et al. Nebivolol Increased Distensibility in Vivo // Hypertension. – 2004; 44: 305–310.
17. Weiss R., Weber M., Carr A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel β -blocker in patients with mild and moderate hypertension // J. Clin. Hypertens. – 2007; 9: 667–676.
18. Cleophas T., Agrawal R., Lichtenthal A. et al. Nationwide efficacy study of nebivolol in mildly hypertensive patients // Am. J. Ther. – 2006; 13: 192–197.
19. Schmidt A., Graf C., Brixius K. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study // Clin. Drug. Invest. – 2007; 27: 841–849.
20. Van Botel L., Fici F., Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008; 8: 35–44.
21. Verkata C., Ram S. Beta-Blockers in Hypertension // Am. J. Cardiol. – 2010; 106: 1819–1825.
22. Ghio S., Magrini G., Serio A. et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy // Eur. Heart. J. – 2006; 27 (5): 562–568.

β -ADRENOBLOCKERS REMAIN IN A SERIES OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Professor **V. Makolkina**, Corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers the possibility in principle to use β -adrenoblockers as antihypertensive drugs. It highlights that the third-generation drug nebivolol versus other β -adrenoblockers has a number of beneficial properties, which allows it to be used in the treatment of lipid and carbohydrate metabolic disturbances and concomitant impairment of bronchial patency.

Key words: β -adrenoblockers, nebivolol, antihypertensive drugs, vasodilatory effect.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ

В. Мурылёв¹, доктор медицинских наук, профессор,
П. Елизаров¹, кандидат медицинских наук,

Я. Рукин¹, **А. Кокин**², **В. Семёнов**¹

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,

²Центр эндопротезирования ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

E-mail: elizarov_07@mail.ru

Рассматривается проблема послеоперационного адекватного обезбоживания при тотальном эндопротезировании коленного или тазобедренного суставов. Применен ряд эффективных схем с использованием препарата Кетанов, обеспечивающих адекватное послеоперационное обезбоживание у соматически ослабленных пациентов. Работа носит научно-практический характер, поскольку рассмотрены алгоритмы послеоперационного ведения.

Ключевые слова: обезбоживание, эндопротезирование, Кетанов, послеоперационный период.

В современном эндопротезировании актуальна проблема адекватного обезбоживания в послеоперационном периоде после имплантации эндопротеза. К сожалению, любая операция тотального эндопротезирования на крупном суставе является, по сути дела, обширной, поскольку выполняется на больших сегментах мягких тканей и на костях. Так или иначе она травматична даже при выполнении из мини-доступов и использовании инновационных методик, как бы бережно, анатомично и атравматично они ни применялись.

Операции эндопротезирования производят с отсечением мышц, резекцией оссификатов в области сустава. Кость рассверливают, выполняют костные опилы под установку компонентов эндопротеза, поэтому послеоперационные боли закономерны.

В последние годы врачи хирургических специальностей (челюстно-лицевые хирурги, оториноларингологи, полостные хирурги, стоматологи) в качестве обезбоживающего средства чаще применяют препарат Кетанов (кеторолака трометамин) [3]. Это ненаркотический нестероидный анальгетик, механизм действия которого связан с неселективным угнетением активности фермента циклооксигеназы-1 и 2 (ЦОГ1 и ЦОГ2) главным образом в периферических тканях, вследствие чего развивается торможение биосинтеза простагландинов — модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления [5]. Кетанов относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обеспечивает системную анальгезию, сравнимую с таковой у морфина, и превосходит по анальгезирующему эффекту другие НПВП [1, 2, 4]. Частота возникновения побочных реакций и их вы-