

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ β-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ: ЗАСОБИ ПЕРШОГО ВИБОРУ ЧИ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ?

Олег Жарінов

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Шупика

Препарати з групи β-адреноблокаторів застосовуються у клінічній практиці вже протягом 40 років. Зважаючи на універсальну кардіопротекторну дію, перелік показань для призначення цих препаратів постійно розширювався, і нині вони є базисними засобами лікування основних кардіологічних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, порушень серцевого ритму і серцевої недостатності. Утім, до класу β-адреноблокаторів належать засоби з досить відмінними фармакологічними властивостями. Селективність, внутрішня симпатоміметична активність, розчинність у ліпідах, додаткові фармакологічні властивості визначають відмінності кардіопротекторної дії, переносимості та безпеки клінічного застосування представників цієї групи препаратів. Низку фармакологічних ефектів деяких нових представників групи β-адреноблокаторів, які з'явилися останнім часом, не можна розглядати як «класові». Дедалі більше стає очевидним, що засоби, які зараховують до β-адреноблокаторів, характеризуються досить відмінними особливостями не лише фармакокінетики, а й фармакодинаміки, а отже мають різні показання для клінічного застосування.

Проблема вибору оптимального засобу лікування особливо актуальна при диференційованому лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), коли можливе застосування β-адреноблокаторів з різними фармакологічними властивостями і бракує переконливих даних щодо переваг того чи іншого препарату або підгрупи препаратів. Останнім часом уявлення про місце β-адреноблокаторів у хворих з АГ зазнали певних змін. Це зумовлено як розширенням переліку антигіпертензивних засобів першого вибору, так і певною мірою несподіваними результатами деяких контрольованих досліджень. Але для характеристики ролі та сучасних принципів застосування β-адреноблокаторів у хворих з АГ потрібно передусім нагадати критерії класифікації цієї групи препаратів, звернути увагу на значення «класових» ефектів та фармакологічних відмінностей у виборі оптимального антигіпертензивного засобу.

ФІЗІОЛОГІЯ АДРЕНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ

У 1930-х роках було з'ясовано, що найефективніший спосіб посилення скорочення серцевого м'яза в умовах *in vitro* — помістити його в середовище, яке містить катехоламіни, зокрема, ізопротеренол (нині відомий під назвою ізадрин). Скорочення серцевого м'яза, яке відбувається під впливом ізопротеренолу, свідчить про те, що функція серця дуже залежить від ефектів адренергічної нервової системи. Причому серце виконує функцію не лише м'яза, а й частково — ендокринної залози. Але чи можна ефекти стимуляції серця адреналіном і норадреналіном однозначно розглядати лише як «позитивні» чи «негативні»? Тепер уже відомо, що відповідь на це запитання може бути різною залежно від клінічної ситуації.

Невдовзі після закінчення Другої світової війни було встановлено, що здатність катехоламінів стимулювати скоротливу здатність серцевого м'яза визначається їх захопленням і зв'язуванням з протеїнами на поверхні сарколеми — рецепторами. Сполучення циркулюючої молекули і протеїнового рецептора спричинює активацію у міоциті електрохімічного ланцюга і скорочення серцевого м'яза.

У 1970 році з'ясували, що взаємодія рецепторів на клітинній мембрані із скоротливими елементами клітини, яка веде до посилення скоротливості міокарда, не є прямою, а відбувається спочатку через активацію аденілатциклази, а далі — за участю посередника, “вторинного месенджера”, з яким пов'язується рецептор, — циклічного аденозинмонофосфату. Пізніше встановили, що скорочення і розслаблення клітин серцевого м'яза контролюється складною системою, яка включає ряд ензимів, білків і залежить від входу, виходу і зв'язування іонів кальцію.

Таким чином, фізіологічна відповідь на введення адренергічного агоніста реалізується через активацію рецепторів на поверхні сарколеми та “запуск” ланцюга процесів. І, навпаки, ці процеси блокуються адренергічними антагоністами. Існують різні типи адренергічних рецепторів (α -, β_1 і β_2), які відрізняються за локалізацією та фізіологічними функціями.

ТИПИ АДРЕНЕРГІЧНИХ РЕЦЕПТОРІВ ТА КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

Щоб охарактеризувати ефекти і можливості застосування адренергічних блокувачів, потрібно розглянути взаємодію між нервовою системою і препаратом з огляду на фармакокінетику (вплив організму на метаболізм препарату) і фармакодинаміку (ефекти препарату на організм).

Адренергічні рецептори мають різне фізіологічне значення. Терміном “ α -адренорецептори” визначають тип адренергічних рецепторів, активація яких проявляється скороченням периферичних судин, мідріазом, скороченням піломоторних м'язів. Ефекти цих рецепторів блокуються певними препаратами, такими як фентоламін, і активуються іншими, наприклад, мезатоном.

Фізіологічні ефекти активації β -адренорецепторів — збільшення частоти серцевого ритму, сили серцевого скорочення (β_1), розслаблення гладких м'язів бронхів і судин (β_2). Бета₁-адренорецептори містяться та функціонують переважно в серці, β_2 -адренорецептори — у різних тканинах, зокрема, бронхах, частково в нирках і на лімфоцитах. “Бета-адренорецептори” блокуються пропранололом і активуються ізопротеренолом.

Для фармакологічної класифікації β -адреноблокаторів найважливішими є три ознаки: селективність, внутрішня симпатоміметична активність і розчинність у жирах (табл.). Крім того, корисними для лікування артеріальної гіпертензії можуть бути додаткові вазодилатуючі властивості деяких представників цієї групи препаратів.

Селективність — відмінність фармакологічних ефектів препаратів, спричинена переважною взаємодією з певним типом адренергічних рецепторів. Наприклад, селективні блокатори β_1 -адренорецепторів (у порядку зростання селективності — атенолол, метопролол, бісопролол, бетаксоллол, небіволлол) переважно впливають на функцію серця, що принципово важливо для забезпечення кардіопротекторної дії цих препаратів. Натомість, неселективні блокатори β_1 - і β_2 -адренорецепторів (пропранолол, надолол, соталол, тимолол) мають низку екстракардіальних ефектів, зокрема, можуть викликати скорочення гладеньких м'язів бронхів або судин. Зважаючи на позасерцеві ефекти неселективних β -адреноблокаторів, спричинені блокадою β_2 -адренорецепторів, ці препарати корисно призначати при глаукомі, мігрені, тиротоксикозі тощо. З іншого боку, підвищення периферичного опору судин на фоні блокади β_2 -адренорецепторів може обмежувати антигіпертензивний ефект неселективних β -адреноблокаторів.

Усі доступні β -адреноблокатори є конкурентними блокаторами β_1 -адренорецепторів, причому саме блокада β_1 -адренорецепторів є основним чинником забезпечення захисту серця від надмірної адре-

Таблиця.
Фармакологічна класифікація β -адреноблокаторів
та їх дозування при артеріальній гіпертензії та ІХС

Препарати	Селективність	ВСА	Ліпідорозчинність	Додаткові вазодилатуючі властивості	Добова доза (мг)	Кратність прийому на добу
Атенолол	+	-	-	-	25-100	1-2
Ацебутолол	+	+	+	-	200-800	1-2
Бетаксоллол	+	-	-	-	10-20	1
Бісопролол	+	-	+/-	-	2,5-10	1
Есмолол	+	-	?	-	25-300 мкг/кг/хв	При пароксизмах аритмії
Карведилол	-	-	+	+	12,5-50	2
Лабеталол	-	-	+	+	200-1200	2
Метопролол	+	-	+	-	50-200	2
Надоллол	+	-	-	-	40-320	1-2
Небіволол	+	-	+	+	2,5-10	1
Оксспренолол	-	+	+	-	20-80	2-3
Піндолол	-	+	+/-	-	10-60	2-3
Пропранолол	-	-	+	-	40-240	2-4
Соталлол	-	-	-	-	160-400	2
Тимолол	-	-	+	-	20-60	2
Целіпролол	+	+	+/-	+	200-400	1

Примітки.
+ Є.
- Нема
+/- Проміжний вплив.
? Нема даних.

нергічної активності. Водночас вони розрізняються за ступенем блокади β_2 -адренорецепторів в екстракардіальних тканинах, що істотно впливає на переносимість препаратів та імовірність побічних ефектів. Втім, співвідношення блокади β_1 - і β_2 -адренорецепторів дуже залежить від дози та концентрації препарату. Зокрема, підвищення дози β_1 -адреноблокатора або зростання концентрації препарату внаслідок певних порушень його метаболізму можуть супроводжуватись появою ефектів, характерних для β_2 -адреноблокаторів. Отже, селективність має істотні обмеження, і тому навіть високоселективні β_1 -адреноблокатори небезпечно призначати пацієнтам з бронхіальною астмою та хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Дуже складною, певною мірою навіть суперечливою є роль β -адренорецепторів у метаболізмі глюкози. Відомо, що стимуляція β_2 -адренорецепторів призводить до посилення глікогенолізу в печінці та скелетних м'язах, глюконеогенезу та

вивільнення інсуліну. Застосування неселективних β -адреноблокаторів нерідко супроводжується підвищенням рівня глікемії та виникненням інсулінорезистентності. Водночас у разі інсулінозалежного цукрового діабету неселективні β -адреноблокатори підвищують небезпеку “прихованої гіпоглікемії”, оскільки після введення інсуліну стримують повернення рівня глікемії до нормального. Але ще небезпечнішою є здатність цих препаратів викликати парадоксальну гіпертензивну реакцію, яка може супроводжуватися рефлекторною брадикардією. Такі зміни стану гемодинаміки асоціюються із значним підвищенням рівня адреналіну на фоні гіпоглікемії. При блокаді β_1 - і β_2 -адренорецепторів залишаються незаблокованими α -адренорецептори, що дає змогу реалізувати судинозвужуючий вплив адреналіну і призводить до стрімкого підвищення рівня артеріального тиску.

Інша проблема, яка може виникати при тривалому застосуванні неселективних β -адреноблокаторів, — порушення ліпідного обміну, зокрема, підвищення концентрації ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцеридів та зменшення вмісту антиатерогенного холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Імовірно, ці зміни виникають унаслідок обмеження ефектів ліпопротеїнази, яка в нормі відповідає за метаболізм ендogenous тригліцеридів. Стимуляція незаблокованих α -адренорецепторів на фоні блокади β_1 - і β_2 -адренорецепторів веде до пригнічення ліпази, тоді як застосування селективних β_1 -адреноблокаторів дозволяє зберегти ефект β_2 -адреностимуляції та протидіє негативним змінам ліпідного обміну. Безперечно, при здійсненні постінфарктної профілактики негативні наслідки ліпідного дисбалансу є значно меншими, ніж ризик повторних коронарних подій. Але при виборі оптимального засобу зниження артеріального тиску в пацієнтів молодого і середнього віку з АГ без вихідних метаболічних порушень слід зважати на те, що потенційні наслідки виникнення нових порушень ліпідного обміну більш вагомі.

Крім блокади β_1 -адренорецепторів, механізм антигіпертензивної дії деяких сучасних представників групи β -адреноблокаторів включає додаткові фармакологічні властивості, які сприяють посиленню вазодилатації: блокаду α_1 -адренорецепторів (карведилол, буциндолол), стимуляцію утворення NO (небіволол), поєднання блокади α_2 -адренорецепторів та стимуляції β_2 -адренорецепторів (целіпролол).

Внутрішня симпатоміметична активність (ВСА) — притаманна деяким β -блокаторам (ацебутололу, окспренололу, піндололу; частково — целіпрололу) здатність викликати за певних обставин активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Деякі теоретичні переваги β -адреноблокаторів з ВСА, наприклад, менша імовірність брадикардії, зниження толерантності до фізичного навантаження, інсулінорезистентності, порушень ліпідного обміну та синдрому відміни, не були реалізовані у клінічній здобутки в дослідженнях з вторинної профілактики після перенесеного інфаркту міокарда і при серцевій недостатності. Навпаки, ефективними кардіопротекторними засобами, здатними поліпшити прогноз виживання, зменшити імовірність нових коронарних подій і раптової серцевої смерті, виявилися лише препарати без ВСА — як селективні, так і неселективні β -адреноблокатори. Очевидно, користь призначення цих препаратів у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних подій була значно більшою, ніж ризик метаболічних та інших побічних ефектів, які можуть виникати при тривалому застосуванні β -адреноблокаторів без ВСА в оптимальних терапевтичних дозах. Очевидно, β -адреноблокатори з ВСА варто передусім використовувати в тих випадках, коли наявні клінічні показання (при певних клінічних варіантах АГ, а також у пацієнтів з ІХС), але внаслідок брадикардії, високого ризику метаболічних побічних ефектів

та погіршення якості життя недоцільно тривало застосовувати “звичайні” β -адреноблокатори.

Особливе місце серед β -адреноблокаторів з ВСА займає препарат 3-го покоління *целіпролол*. Частковий агонізм до β_2 -адренорецепторів разом з високо-селективною блокадою β_1 -адренорецепторів, а також блокадою α_2 -адренорецепторів передусім дозволяє посилити ефект вазодилатації. Крім того, завдяки стимуляції β_2 -адренорецепторів вдається уникнути багатьох проблем, притаманних “традиційним” β -адреноблокаторам (bronхоспазм, вазоспазм, порушення вуглеводного та ліпідного обміну). Це дає можливість безпечного застосування целіпрололу в пацієнтів з рядом супутніх захворювань, зокрема, хронічними обструктивними захворюваннями легень, порушеннями периферичного кровообігу, цукровим діабетом, синдромом Рейно і незалежно від віку.

Розчинність у ліпідах — ще одна важлива характеристика фізіологічно активних молекул. Ліпідорозчинні β -адреноблокатори (пропранолол, метопролол, тимолол) метаболізуються печінкою, здатні проходити через подвійний ліпідний шар клітинної мембрани і відтак — гематоенцефалічний бар’єр. Добре відомо, що саме ці препарати виявили найпотужнішу кардіопротекторну дію в дослідженнях з вторинної профілактики інфаркту міокарда. Є підстави думати, що саме з “центральною” ефектом ліпідорозчинних β -адреноблокаторів пов’язана також їх здатність запобігати раптовій серцевій смерті. З іншого боку, проходження препарату в центральну нервову систему дещо підвищує імовірність відповідних побічних ефектів: летаргії, депресії, галюцинацій. Натомість, водорозчинні β -адреноблокатори (атенолол, бетаксоллол, надолол, соталонол) уникають печінкового метаболізму і виділяються переважно нирками. Вони характеризуються більш стабільною концентрацією в плазмі, тривалішим часом напіввиведення з плазми і довшим збереженням фармакологічної дії, що дає можливість зменшити кратність прийому цих препаратів. Проміжне місце за особливостями метаболізму займають бісопролол, піндолол, целіпролол. Збалансовані ліпідо- і водорозчинність, поєднання печінкового і ниркового метаболізму можуть визначати певні переваги цих препаратів у пацієнтів з деякими супутніми захворюваннями, особливо розладами функції печінки або нирок.

МЕХАНІЗМИ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

Здатність β -адреноблокаторів зменшувати рівень артеріального тиску пояснюють кількома механізмами. Передусім, ефекту β -адреноблокаторів можна очікувати при АГ у пацієнтів з гіперактивністю адренергічної системи, типовим проявом якої є висока частота серцевих скорочень. У цьому випадку β -адреноблокатори зменшують тахікардію і серцевий викид. Але така форма АГ трапляється відносно нечасто.

Втім, ефекти β -адреноблокаторів не обмежуються зменшенням серцевого викиду. Більше того, при тривалому застосуванні цих препаратів показники насосної функції серця звичайно повертаються до вихідного рівня, а у хворих з серцевою недостатністю можуть навіть перевищувати його. Добре відомі істотні відмінності гемодинамічних ефектів β -адреноблокаторів у гострій фармакологічній пробі і при тривалому застосуванні. Подібно до застосування антигіпертензивних засобів з інших груп, тривалий прийом β -адреноблокаторів може супроводжуватись активацією контррегуляторних механізмів, які зменшують їх початкову антигіпертензивну дію. Очевидно, при тривалому лікуванні домінують інші механізми зниження артеріального тиску. Наприклад, блокада прегангліонарних β -адренорецепторів призводить до зменшення вивільнення норадреналіну та адренергічної

активності. Ліпідорозчинні β -адреноблокатори здатні безпосередньо впливати на центральні механізми регуляції активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Тривале застосування β -адреноблокаторів веде до зменшення утворення реніну, а відтак активності ангіотензину-II (потужного вазоконстриктора) і альдостерону (який сприяє затримці іонів натрію та рідини) і може супроводжуватися зменшенням загального периферичного опору судин. Є певні докази підвищення активності вазодилатуючих пептидів при застосуванні деяких β -адреноблокаторів.

Таким чином, уявлення про антигіпертензивну дію β -адреноблокаторів лише як наслідок зменшення серцевого викиду видаються надто спрощеними і не відповідають змінам гемодинамічних параметрів при тривалому застосуванні цих препаратів. Істотне значення в досягненні тривалого ефекту зменшення артеріального тиску відіграє зменшення активності реніну і загального периферичного опору судин. Загалом, механізми антигіпертензивної дії β -адреноблокаторів до кінця не встановлені. Але не викликає сумніву те, що при тривалому лікуванні β -адреноблокаторами наявний стійкий ефект зниження артеріального тиску. Саме препарати цього класу одними з перших були випробувані у контрольованих дослідженнях з лікування АГ та увійшли до переліку антигіпертензивних засобів першої лінії в узгоджених міжнародних і національних рекомендаціях.

ЕФЕКТИВНІСТЬ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ ПОРІВНЯНО З ІНШИМИ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИМИ ЗАСОБАМИ

У перших контрольованих дослідженнях, виконаних протягом 1960—1970-х років, β -адреноблокатори переважно застосовували разом з діуретиками, препаратами центральної дії і гідралазином, як компонент багатоступінчастої антигіпертензивної терапії. Результати цих досліджень переконливо обґрунтовували доцільність зниження артеріального тиску в пацієнтів з АГ, але не давали підстав говорити про переваги чи недоліки тієї чи іншої групи антигіпертензивних засобів. Утім, у 1984 році β -адреноблокатори стали однією з двох (разом з тіазидовими діуретиками) груп антигіпертензивних засобів, рекомендованих як антигіпертензивні засоби першої лінії. Очевидними підставами для цього узгодженого рішення експертів Об'єднаного національного комітету США стали численні спостереження, які свідчили про поєднання стійкої антигіпертензивної ефективності з доброю переносимістю та безпекою тривалого застосування β -адреноблокаторів, на відміну, наприклад, від поширених на той час препаратів центральної дії. Але лише наприкінці 1980-х і в 1990-х роках було закінчено ряд великих контрольованих досліджень, у яких переконливо доведено ефективність монотерапії β -адреноблокаторами, а також їх комбінації з діуретиками порівняно з іншими фармакологічними засобами лікування АГ, у тому числі представниками новіших груп антигіпертензивних засобів — антагоністів кальцію та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ).

У дослідженні MAPHY (1988) порівнювали ефективність β -адреноблокаторів (атенололу і метопрололу) і гідрохлоротіазиду в пацієнтів віком 40—69 років з діастолічним АТ 100—130 мм рт. ст. Загальна кількість інсультів у цьому дослідженні була нижчою у групі пацієнтів, які отримували β -адреноблокатори. Крім того, лікування метопрололом дало можливість зменшити загальну смертність та кількість коронарних подій.

Застосування діуретиків або їх поєднання з β -адреноблокаторами при ізольованій систолічній гіпертензії в пацієнтів літнього віку дозволило зменшити частоту ін-

сультів на 36%, серцевих ускладнень — на 27% (дослідження SHEP, 1991). У дослідженні MRC-elderly (1992) оцінювали ефективність діуретиків і β -адреноблокатора пропранололу порівняно з плацебо в пацієнтів літнього віку. У групі некурців, які приймали препарат з групи β -адреноблокаторів, спостерігали зменшення кількості інсультів та коронарних подій. Це дослідження мало певне обмеження: у багатьох випадках для контролю рівня АТ застосовували кілька антигіпертензивних засобів.

У дослідженні STOP-Hypertension (1991) оцінювали ефективність β -адреноблокаторів атенололу в дозі 50 мг, метопрололу 100 мг або піндололу 5 мг, а також діуретиків порівняно з плацебо в літніх пацієнтів з АГ. Це дослідження припинили передчасно, зважаючи на сприятливі ефекти активного лікування, у тому числі з огляду на фармакоекономічні критерії. Водночас у цьому та деяких інших дослідженнях діуретики виявилися більш ефективними засобами первинної профілактики ІХС, ніж препарати з групи β -адреноблокаторів. Поясненнями цього дещо несподіваного феномену могли бути стійка антигіпертензивна дія діуретичних засобів порівняно з обраними представниками групи β -адреноблокаторів, а також більш несприятливий вплив останніх на метаболічні фактори ризику ІХС.

У дослідженнях останніх років препарати з групи β -адреноблокаторів (так само як діуретиків) нерідко використовували як “стандарт”, з яким порівнювали ефективність представників новіших груп антигіпертензивних засобів. З цього огляду найбільш визначним стало дослідження STOP-2 (1999) з участю понад 6500 пацієнтів з АГ. У ньому лікування β -адреноблокаторами (атенолол, метопролол, піндолол) або діуретиками (гідрохлоротіазид, амілорид) виявилось однаково ефективним з лікуванням, основою якого були препарати з груп інгібіторів АПФ або антагоністів кальцію. Підкреслимо, що сприятливі ефекти активної антигіпертензивної терапії у цьому дослідженні були доведені в пацієнтів похилого і старечого віку (від 70 до 84 років), незалежно від статі. Цікаво, що, за даними фармакоекономічного аналізу, лікування літніх чоловіків β -адреноблокаторами, жінок — діуретиками і/або β -адреноблокаторами характеризувалось найкращим співвідношенням вартості та ефективності.

У дослідженні ELSA (2001) представник групи β -адреноблокаторів атенолол і антагоніст кальцію третього покоління лацидипін однаково ефективно запобігали серцево-судинним ускладненням АГ. Антигіпертензивний ефект атенололу був більш відчутним; водночас препарат з групи антагоністів кальцію, на відміну від β -адреноблокатора, виявив здатність сповільнювати розвиток атеросклерозу сонних артерій, що можна пояснити більш сприятливим впливом лацидипіну на метаболічні фактори ризику ІХС. Утім, дотепер немає переконливих свідчень того, що антиатеросклеротична дія антагоністів кальцію здатна забезпечити більш вагоме зменшення імовірності серцево-судинних ускладнень АГ при тривалому лікуванні порівняно з β -адреноблокаторами.

І лише в нещодавно закінченому дослідженні LIFE (2002) представник групи β -адреноблокаторів (атенолол) поступився іншому антигіпертензивному препарату (лозартану) за впливом на серцево-судинну захворюваність і смертність у пацієнтів з АГ і електрокардіографічними ознаками гіпертрофії лівого шлуночка. Аналіз результатів цього дослідження продовжується, але, очевидно, їх не можна розцінювати як меншу ефективність одного класу антигіпертензивних засобів (β -адреноблокаторів) порівняно з іншим (антагоністами рецепторів ангіотензину-II). За недоступності результатів добового моніторування ЕКГ невідомо, чи вплинуло на результати цього дослідження імовірно більш тривале збереження антигіпертензивної дії протягом доби одного препарату (в поєднанні з діуретиком) порівняно з іншим. У будь-якому разі результати дослідження LIFE не можуть вплинути на місце класу β -адреноблокаторів серед антигіпертензивних засобів першої лінії.

За даними мета-аналізу 17 рандомізованих, контрольованих досліджень з участю приблизно 48 000 пацієнтів (Messerli F. H. et al., 1998), антигіпертензивна терапія, яка базувалась на діуретиках і β -адреноблокаторах, дозволяла зменшити імовірність виникнення серцевої недостатності більш ніж на 50%, інсульту — на 38%, була достовірно ефективна у запобіганні новим випадкам ІХС та зменшенні загальної кількості серцево-судинних подій. У групі активного лікування протягом терміну спостереження зростання артеріального тиску до 200/110 мм рт. ст. і вище спостерігали менш ніж в 1% пацієнтів, у групі плацебо — в 11%. Цікаво, що у 25—30% пацієнтів, включених у мета-аналіз, не було досягнуто цільових рівнів артеріального тиску, а в дослідженнях, виконаних до 1993 року, ці рівні були вищими, ніж у нових стандартах з лікування АГ. Незважаючи на це, вдалося досягнути потужного ефекту запобігання ускладненням АГ. Можна лише припускати, наскільки відчутнішим було б зменшення імовірності серцево-судинних подій при здійсненні більш агресивної антигіпертензивної терапії.

У рекомендаціях Об'єднаного національного комітету США (1997) еталонними засобами початку лікування неускладненої АГ названі діуретики і β -адреноблокатори. Не можна не відзначити прагматизм експертів, які створювали американські рекомендації: ці дві групи препаратів не лише найкраще випробувані і мають переконливі докази ефективності, а й відзначаються меншою вартістю порівняно з новішими групами антигіпертензивних засобів. Натомість, згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ / Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії (1999), на початку лікування допускається застосування одного з представників шести груп препаратів, причому цей перелік починається з діуретиків і β -адреноблокаторів.

МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

У реальній клінічній практиці не так часто трапляються пацієнти, у яких потенційно для зниження артеріального тиску можна застосувати засоби з усіх шести фармакологічних груп першої лінії. Зважаючи на вікові аспекти, супутні захворювання, особливості стану гемодинаміки, переносимість при тривалому застосуванні, фармакоеконімічні особливості та багато інших чинників, реальний вибір оптимального засобу антигіпертензивної терапії для окремого пацієнта переважно досить обмежений. Тому підсумки досліджень, у яких порівнюють ефективність різних класів препаратів першого вибору в ретельно дібраних, "ідеальних" пацієнтів, потрібно сприймати з певними застереженнями.

Нині для клінічної практики значно актуальнішим є питання вибору оптимального лікування у підгрупах пацієнтів з супутніми захворюваннями чи ураженнями органів-мішеней, які трапляються найчастіше, наприклад, з цукровим діабетом, нефропатією, метаболічним синдромом чи гіпертрофією лівого шлуночка. Крім того, з огляду на концепцію пожиттєвого лікування АГ для порівняння різних антигіпертензивних засобів важливо оцінити імовірність виникнення метаболічних порушень, особливо нових випадків цукрового діабету. За подібної, загалом, антигіпертензивної ефективності препаратів з різних фармакологічних груп у більшості великих контрольованих досліджень порівнюють саме результати лікування в чітко окреслених категоріях хворих. Іншим визначальним фактором еволюції антигіпертензивної терапії є також аспекти безпеки, зокрема, ризик метаболічних побічних ефектів, які, в свою чергу, впливають на податливість до тривалого лікування.

Несподівані результати дало британське дослідження UKPDS (1999), здійснене в пацієнтів з АГ і цукровим діабетом 2-го типу. У ньому порівнювали ефектив-

ність антигіпертензивної терапії, основою якої були препарати з груп β -адреноблокаторів (атенолол) та інгібіторів АПФ (каптоприл), а також результати лікування залежно від ступеня зниження артеріального тиску. У це дослідження включили понад 5000 пацієнтів віком від 25 до 65 років, яких поділили на три групи. У перших двох групах здійснювали інтенсивну антигіпертензивну терапію атенололом або каптоприлом у поєднанні з діуретиком, у третій групі антигіпертензивна терапія була менш агресивною. Середня тривалість спостереження становила 8,4 року. У групах активного лікування рівень артеріального тиску знизили до 144/82 мм рт. ст., в групі менш інтенсивного лікування — до 154/87 мм рт. ст. За відмінності досягнутого рівня артеріального тиску, яка становила 10/5 мм рт. ст., спостерігалось достовірне зменшення кількості випадків інсульту, серцевої недостатності, загалом мікро- і макросудинних ускладнень діабету. У групі активного лікування імовірність інсульту була меншою на 44%, коронарних подій — на 21% порівняно з групою менш інтенсивного зменшення артеріального тиску.

Але найбільш несподівана знахідка полягала у відсутності відмінностей виходу між групами атенололу і каптоприлу (в поєднанні з діуретиками). Найважливішим фактором запобігання судинним ускладненням діабету виявився контроль рівня артеріального тиску. Попри очікування, лікування β -адреноблокатором було не менш ефективним, ніж застосування каптоприлу для профілактики пошкодження нирок і сітківки.

Традиційно β -адреноблокатори розглядають як засоби з негативними метаболічними ефектами, такими як підвищення вмісту тригліцеридів, зниження антиатерогенного холестерину, зростання концентрації глюкози та інсулінорезистентності. Справді, у раніше проведених дослідженнях (BHAT, 1984; MRC, 1991) у пацієнтів без вихідного цукрового діабету при застосуванні пропранололу частіше спостерігали передчасне припинення лікування з огляду на виникнення проявів інсулінорезистентності, а також реєстрували випадки додаткового призначення пероральних гіпоглікемічних засобів. Натомість у дослідженні UKPDS, у яке включали пацієнтів з цукровим діабетом, відмінності виходу передусім визначалися не застосованим препаратом, а ступенем зниження артеріального тиску. Отримано також інші несподівані результати. Зокрема, у групі лікування β -адреноблокатором, порівняно з інгібітором АПФ, рідше спостерігали виникнення серцевої недостатності, а також випадки раптової серцевої смерті. За даними ультразвукової доплерографії, препарат з групи β -адреноблокаторів не погіршував перебіг ураження периферичних судин, причому на фоні застосування атенололу було виконано на 48% менше ампутацій кінцівок. У групах лікування атенололом і каптоприлом спостерігалися однакові зміни альбумінурії та креатинінемії, однаково часто виникала гіпоглікемія. Утім, податливість до лікування була дещо ліпшою у групі каптоприлу. Найчастіше пацієнти припиняли прийом атенололу через виникнення бронхоспазму та похолодання кінцівок.

В іншому дослідженні (CAPPP, 1998) з участю майже 11 000 пацієнтів порівнювали результати тривалого лікування, основою якого були каптоприл або поєднання β -адреноблокаторів і діуретиків. При інтерпретації результатів цього дослідження слід зважати на певні відмінності клінічних груп на момент рандомізації хворих: вихідний рівень артеріального тиску був вищим у групі лікування інгібітором АПФ, кількість перенесених раніше ішемічних подій — у групі “традиційного” лікування. Але в підсумку загальні захворюваність і смертність у клінічних групах не відрізнялись. У більшості випадків для досягнення цільового рівня артеріального тиску треба було призначити кілька препаратів, що звичайно обмежує інформативність порівняння результатів лікування у двох клінічних групах. Інгібітори АПФ були більш ефективними в пацієнтів з цукровим діабетом і дещо зменшували ризик виникнення нового цукрового діабету, на відміну від засобів “традиційного”

лікування, які достовірно збільшували його. Водночас застосування β -адреноблокаторів і діуретиків дозволяло більшою мірою запобігти мозковим інсультам.

БЛОКАДА β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ І КОМБІНОВАНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ

Зважаючи на результати багатьох контрольованих досліджень, у діючих міжнародних і національних настановах з лікування АГ блокада β -адренорецепторів розцінюється як надійний шлях досягнення ефекту зниження артеріального тиску, а β -адреноблокатори стійко зберігають позицію серед рекомендованих антигіпертензивних засобів. Проте за умов, коли перелік цих засобів включає шість фармакологічних груп препаратів, потрібно чітко розрізнити “засоби першої лінії” і “найдоцільніші засоби початку лікування” у певній клінічній ситуації. Слід зважати також на часту потребу в поєднанні двох-трьох антигіпертензивних засобів, коли пряме порівняння ефективності препаратів з різних груп неможливе.

За даними класичного дослідження HOT (1998) та багатьох інших спостережень, монотерапія будь-яким антигіпертензивним засобом переважно ефективна лише в 40—50% пацієнтів; при призначенні другого препарату адекватний ефект зниження артеріального тиску досягається в 70%, третього — в 90% пацієнтів. Тому у великих контрольованих дослідженнях, задуманих для порівняння ефективності двох препаратів (наприклад, β -адреноблокаторів і антагоністів кальцію, β -адреноблокаторів та інгібіторів АПФ тощо), по суті порівнювали не результати лікування препаратами з різних фармакологічних груп як монотерапію, а їх поєднання з діуретиками; інколи для досягнення бажаного зниження артеріального тиску додавали третій препарат.

Основним чинником зменшення кількості ускладнень АГ є поступове та стійке зниження рівня артеріального тиску до цільового рівня. З цього огляду можливе застосування препаратів з різних фармакологічних груп або з поєднаними фармакологічними властивостями, у тому числі β -адреноблокаторів. Такий підхід дозволяє обмежити компенсаторну активацію контррегуляторних систем і підвищити ефективність лікування. Існують такі шляхи реалізації ідеї комбінованої антигіпертензивної терапії:

- ◆ Останнім часом комбіновану антигіпертензивну терапію дедалі частіше призначають від самого початку лікування, з використанням фіксованих комбінацій препаратів у дозах, нижчих за звичайні. Це особливо виправдано в разі помірної та тяжкої АГ, коли імовірність ефекту монотерапії низька, і нерідко дозволяє зменшити вартість лікування, а також частоту побічних ефектів окремих компонентів комбінованих препаратів. Поширеними є, зокрема, фіксовані комбінації β -адреноблокаторів і діуретиків, β -адреноблокаторів і антагоністів кальцію.
- ◆ Інший варіант — призначення другого препарату (наприклад, діуретика чи антагоніста кальцію на доповнення до β -адреноблокатора або навпаки) у коротшій, порівняно з узгодженими стандартами, терміні після початку застосування першого препарату. Переваги такого підходу — швидше досягнення бажаного ефекту, можливість диференціації причини побічних ефектів та їх своєчасної корекції.
- ◆ Врешті-решт, існує ще один перспективний напрям. Він передбачає застосування засобів, які поєднують властивості препаратів з різних фармакологічних груп, завдяки чому посилюється ефект зниження артеріального тиску. Фармакологічні особливості сучасних β -адреноблокаторів з додатковими фармакологічними властивостями, таких як целіпролол, дають підставу говорити про поєднання різних механізмів досягнення антигіпертензивної дії та очікувати підвищення безпеки лікування АГ, порівняно з “традиційними” представниками цієї групи препаратів. Цей підхід має очевидну перспективу і з позицій доказової медицини потребує перевірки у відповідно організованих порівняльних дослідженнях.