

МЕСТО β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ТУЧНЫХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЕЙ

О. Корнеева, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: doctorok@land.ru

β -Адреноблокатор бисопролол позиционируют как препарат выбора в лечении артериальной гипертензии при ожирении благодаря его высокой кардиоселективности, уникальным амфифильным свойствам, метаболической нейтральности, эффективности, идентичной таковой у других классов антигипертензивных препаратов, отсутствию негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, метаболический синдром, β -адреноблокаторы, бисопролол.

Сегодня человечество переживает настоящую эпидемию ожирения и метаболического синдрома (МС) из-за чревоугодия и комфортной жизни в режиме гиподинамии. Ожирение, особенно его абдоминальный тип, существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и влияет на прогноз артериальной гипертензии (АГ) [12].

АГ — одну из самых распространенных составляющих МС — диагностируют у 88% больных МС и абдоминальным ожирением (Корнеева О. Н., Драпкина О. М., 2008) [11]. У тучных гипертоников в результате АГ развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В российской популяции у 78–80% больных с ХСН ее причиной является АГ.

Основная цель лечения больного АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. В международных и отечественных рекомендациях по лечению АГ в зависимости от факторов, влияющих на ее прогноз, регламентирован выбор того или иного антигипертензивного препарата. Согласно последним российским рекомендациям (РМОАГ/ВНОК, 2010), в качестве препаратов выбора для лечения АГ у больных с ожирением и МС следует выбирать лекарственные средства, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и антагонисты кальция (АК) [6].

β -Адреноблокаторы (БАБ) относятся к препаратам 1-го ряда в лечении АГ, но МС не является преимущественным показанием к их назначению. Основные показания к применению БАБ у больных АГ — ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда в анамнезе, ХСН, тахикардия, глаукома, беременность, хотя применение БАБ у тучных пациентов патогенетически обосновано.

Не следует забывать, что активация симпатической нервной системы (СНС) при ожирении служит важным механизмом развития АГ. Взаимосвязи между ожирением и состоянием СНС сложны и неоднозначны.

Сегодня признана правильная концепция L. Landsberg (1986), согласно которой при ожирении

формируется гиперактивность СНС, стимулируемая потреблением пищи. В первую очередь это происходит при увеличении потребления углеводов и жиров. Как оказалось, инсулин играет ключевую роль во взаимосвязи между потреблением пищи и симпатически обусловленной тратой энергии [13].

После приема пищи секреция инсулина увеличивается. При этом инсулин стимулирует потребление и обмен глюкозы в вентромедиальном ядре гипоталамуса, где расположен центр насыщения. Увеличение потребления глюкозы в этих нейронах ведет к уменьшению их угнетающего воздействия на ствол головного мозга. В результате расположенные там центры симпатической регуляции растормаживаются, и центральная активность СНС нарастает. Повышение симпатической активности после приема пищи усиливает термогенез и повышает потребление энергетических запасов организма. Механизм пищевой регуляции активности СНС позволяет экономить расход калорий в период голодания и способствует сжиганию избыточных калорий при переизбытке. Этот эффект направлен на стабилизацию энергетического баланса организма и сохранение постоянной массы тела.

Своеобразный «побочный продукт» активации СНС, возникающей в результате пищевой регуляции энергетического гомеостаза, — негативное воздействие гиперсимпатикотонии на сосудистую стенку, сердце и почки, что приводит к повышению АД. Доказано, что повышенная активность СНС позволяет предсказать развитие АГ при ожирении. Кроме того, развитие АГ при абдоминальном ожирении и МС реализуется через множество других патологических механизмов, среди которых выделяют эндотелиальную дисфункцию, вазоконстрикцию, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, сопутствующее повышение активности РААС, задержку натрия, а также активную секрецию гормонов и биологически активных субстанций из висцеральных адипоцитов (лептин) [2].

Гиперактивация СНС влечет за собой стимуляцию РААС, замыкая, таким образом, «порочный круг» формирования АГ. Каждая из систем активирует другую при стимуляции. В частности, стимуляция β -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек приводит к выбросу ренина и активации РААС. С другой стороны, ангиотензин II (АТ II) связывается с рецепторами симпатических нервных окончаний, способствуя выбросу норадреналина, а также действует постсинаптически, усиливая сократительный ответ на стимуляцию α -адренорецепторов. Проникая через гематоэнцефалический барьер и воздействуя на центры регуляции, АТ II повышает эфферентную симпатическую активность.

Эти механизмы играют важнейшую роль в формировании АГ при ожирении, поддержании высокого уровня АД и более стремительном развитии поражения органов-мишеней у тучных. В условиях длительной гиперактивации СНС происходят ремоделирование сердца и прогрессирование ХСН [1].

Учитывая ключевую роль гиперактивности СНС в развитии АГ при ожирении, применение БАБ патогенетически обосновано. Однако в реальной клинической практике еще живы страхи, связанные с назначением БАБ при МС. Поводом к их возникновению стали результаты нескольких крупных исследований

и мета-анализов. В итоге ряд проблем, связанных с атенололом, автоматически перенесли на все БАБ, в том числе и новые, хотя во многих исследованиях современные БАБ, такие как бисопролол, карведилол, небиволол и т.п., не применялись. Выказывались сомнения в эффективности БАБ при АГ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Так, по данным Н. Bradley и соавт. (2006), БАБ менее эффективны в профилактике инсульта и сердечно-сосудистых осложнений, чем АК и ингибиторы АПФ (ИАПФ), при более высокой приверженности лечению. Однако оказалось, что в исследованиях, посвященных БАБ, в 75% случаев анализировали данные по атенололу, который обладает низкой эффективностью в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений [8].

Современные кардиоселективные БАБ, по данным последнего мета-анализа М. Law (2009), не уступают в профилактике осложнений ИБС и инсульта другим антигипертензивным препаратам [14]. Эффективность кардиоселективных БАБ сопоставима с таковой у АК и ИАПФ в любом возрасте, в том числе и у пожилых.

Пациенту с МС опасаться назначать БАБ из-за возможности утяжеления течения сахарного диабета (СД). Результаты мета-анализа 12 исследований (94 492 пациента) показали, что при неосложненной АГ применение БАБ приводит к 22% повышению риска заболеваемости СД [9]. При анализе каждого конкретного БАБ выяснилось, что они обладают разным продиабетогенным потенциалом. Так, на фоне приема бисопролола (Бидоп) и небиволола у больных АГ и СД не отмечено изменения уровня глюкозы в крови, тогда как лечение атенололом приводило к достоверному повышению ее уровня. Другие работы указывают на повышение у пациентов, принимавших метопролол, уровня гликированного гемоглобина и отсутствие такого эффекта у принимавших карведилол. Выявлено, что бисопролол (Бидоп) не изменяет уровень глюкозы в крови у больных СД, при этом не требуется коррекции доз гипогликемических средств, что свидетельствует о метаболической нейтральности препарата [3].

В связи с неоднозначными данными о БАБ проблема выбора конкретного БАБ стоит достаточно остро. БАБ объединяет способность к конкурентной обратной блокаде β -адренорецепторов 1-го и (или) 2-го типов. Различают β_1 -селективные (кардиоселективные) препараты, блокирующие преимущественно β_1 -адренорецепторы (атенолол, бетаксоллол, бисопролол, метопролол, небиволол) и неселективные БАБ, блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы примерно в равной степени (карведилол, пропранолол, пиндоллол, окспренолол). β_1 -селективные БАБ превосходят неселективные: они значительно меньше повышают периферическое сосудистое сопротивление, в большей степени уменьшают выраженность вазоконстрикторной реакции на катехоламины и, следовательно, более эффективны у курящих, реже вызывают гипогликемию у больных СД, синдром отмены. β_1 -селективные БАБ можно применять у больных с obstructивными заболеваниями легких, поскольку они меньше изменяют липидный состав крови, т.е. именно β_1 -селективные БАБ следует назначать больным с ожирением и АГ. При выборе БАБ следует учитывать их разную кардиоселективность (см. таблицу).

Бисопролол (Бидоп) относится к числу самых высококардиоселективных БАБ. Сродство бисопролола к β_1 -адренорецепторам в 75 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам. В стандартной дозе препарат почти не оказывает блокирующего действия на β_2 -адренорецепторы и поэтому лишен многих нежелательных эффектов. Бисопролол обладает уникальной возможностью растворяться как в жирах, так и в воде (амфифильность), что объясняет его эффективность у тучных больных.

Следует напомнить, что липофильные БАБ (метопролол, бетаксоллол, пропранолол и др.) обладают высокой биодоступностью, быстро и полностью (около 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, что может сопровождаться повышением частоты побочных явлений со стороны центральной нервной системы. Необходимо учитывать, что липофильные БАБ могут накапливаться в организме при поражениях печени, отрицательно взаимодействовать с рядом препаратов.

Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол и др.) хуже абсорбируются, имеют большие периоды полувыведения, обычно в незначительной мере (0–20%) метаболизируются в печени. Они выводятся почками в неизменном виде (40–70%) либо в виде метаболитов. Поэтому при поражении почек возможно их накопление в организме. Выведение гидрофильных БАБ мало зависит от функции печени, они не взаимодействуют с лекарственными средствами, которые метаболизируются в печени, и более предпочтительны у больных с тяжелыми заболеваниями печени.

Благодаря своим амфифильным свойствам 50% бисопролола подвергается биотрансформации в печени, остальная его часть выводится почками в неизменном виде. Поскольку у больных МС часто имеется неалкогольная жировая болезнь печени, применение у них бисопролола при АГ оправдано. Амфифильность обуславливает сбалансированный клиренс бисопролола, что объясняет низкую вероятность его взаимодействия с другими препаратами и большую безопасность их применения у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью [7].

По антигипертензивной активности бисопролол (Бидоп) не уступает другим БАБ, но по ряду показателей превосходит их. Двойное слепое рандомизированное исследование BISOMET показало, что бисопролол, как и метопролол, снижает АД в покое, однако значительно превосходит метопролол по влиянию на систолическое АД и частоту сердечных сокращений при физической нагрузке [10]. Выраженная эффективность бисопролола у пациентов с активным образом

Индекс кардиоселективности β -адреноблокаторов

Препарат	β_2/β_1
Пропранолол	1,8:1
Метопролол	1:20
Атенолол	1:35
Бетаксоллол	1:35
Бисопролол	1:75
Небиволол	1:300

жизни побуждает назначать препарат лицам с МС, поскольку в настоящее время им начинают страдать все раньше.

При сравнении бисопролола с АК (нифедипин) и ИАПФ (эналаприл) выяснилось, что он обладает не меньшей антигипертензивной активностью. Более того, в сравнительном рандомизированном исследовании прием бисопролола (10–20 мг/сут) приводил к достоверному уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка на 11%, что было идентично эффекту ИАПФ (эналаприл, 20–40 мг/сут) [5].

Уже упоминалось о метаболической нейтральности бисопролола в отношении углеводного обмена. Исследования с участием больных СД, проведенные с бисопрололом, показали, что благодаря высокой селективности препарат не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен и может применяться у больных СД.

Часто прием БАБ связывают с возможностью возникновения сексуальной дисфункции. Бисопролол является единственным БАБ, отсутствие влияния которого на сексуальную функцию у мужчин убедительно доказано. Данное свойство бисопролола повышает приверженность лечению тучных пациентов-мужчин, которые начинают страдать АГ в активные годы жизни. В исследовании L. Prisant и соавт. продемонстрировано, что частота сексуальной дисфункции при приеме бисопролола не отличалась от таковой при приеме плацебо [15].

Трудности лечения тучных пациентов связаны с полиморбидностью и частым наличием у одного пациента одновременно хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ССЗ. Часто пациенты попадают в стационар с декомпенсацией ХСН и обострением ХОБЛ. В исследовании [4] бисопролол у пациентов с ССЗ и сопутствующей ХОБЛ не оказывал отрицательного влияния на бронхиальную проходимость и улучшал качество жизни больных, тогда как менее селективные атенолол и метопролол ухудшали проходимость дыхательных путей.

Таким образом, ответ на вопрос: «Можно ли назначать БАБ пациентам с МС?» может быть только положительным. Необходимо лишь сделать рациональный выбор. Бисопролол (Бидоп) следует позиционировать как препарат выбора у лиц с ожирением и множественной сочетанной патологией, которая не ограничивается лишь ССЗ. Высокая кардиоселективность, уникальные гидролипофильные свойства, метаболическая нейтральность, высокая эффективность, отсутствие негативного влияния на течение других заболеваний, бесспорно, позволяют бисопрололу (Бидоп, Гедеон Рихтер) занять место лидера среди БАБ в лечении тучных гипертоников.

Литература

1. Джаиани Н. А. Место β-адреноблокаторов в терапии артериальной гипертонии с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью // РМЖ. – 2010; 18 (2): 1–5.

2. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? // Артериальная гипертензия. – 2011; 17 (2): 102–107.

3. Кукес В. Г., Остроумова О. Д., Батурина А. М. и др. β-Адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? // Рус. мед. журн. – 2002; 10: 446–449.

4. Остроумова О. Д. Возможности применения высокоселективных β-адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями // РМЖ. – 2004; 12: 721–725.

5. Подзолков В. И., Осадчий К. К. Рациональный выбор β-адреноблокатора для лечения артериальной гипертензии: фокус на Бисогамму // РМЖ. – 2008; 16 (16): 4–8.

6. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр), 2010.

7. Семенов А. В., Кукес В. Г. Клинико-фармакологические аспекты применения бисопролола // РМЖ. – 2007; 15 (15): 38–43.

8. 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.

9. Czuriga I., Rieckensky I., Bodnar J. et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) // Cardiovasc. Drug Ther. – 2003; 17 (3): 257–263.

10. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // Eur. Heart. Jour. – 1987; 8: 103–113.

11. Korneeva O., Drapkina O., Korneev N. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with metabolic syndrome // J. Diabetes – 2011; 3: 1–300.

12. Kotchen T. Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management // Am. J. Hypertens. – 2010; 23 (11): 1170–1178.

13. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // Q. J. Med. – 1986; 61 (236): 1081–1090.

14. Law M., Morris J., Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. – 2009; 338: 660–665.

15. Prisant L., Weir M., Frishman W. et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 1999; 1 (1): 22–26.

PLACE OF β-ADRENOBLOCKERS IN THE TREATMENT OF OBESE PATIENTS WITH HYPERTENSION

O. Korneeva, MD, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The β-adrenoblocker bisoprolol is the drug of choice in treating arterial hypertension in obesity due to its high cardioselectivity, unique amphophilic properties, metabolic neutrality, efficacy that is identical to that of other classes of antihypertensive agents, as well as the absence of negative effects on the course of concomitant diseases.

Key words: obesity, arterial hypertension, metabolic syndrome, β-adrenoblockers, bisoprolol.