

Бета-адреноблокаторы в практике врача-кардиолога: фокус на бетаксол

М.Н. Долженко

**Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика**

Последние данные доказательной медицины о применении бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистой патологии заставили врачей-кардиологов задуматься о целесообразности данной стратегии. Этому способствовала публикация результатов нескольких исследований, в которых, в частности, атенолол не проявил должной эффективности и уступал некоторым относительно недавно созданным препаратам других групп. Относятся ли подобные данные ко всем бета-адреноблокаторам? Имеют ли бета-адреноблокаторы преимущества в лечении сердечно-сосудистых заболеваний? Хотелось бы ответить на эти наиболее часто задаваемые вопросы относительно применения бета-адреноблокаторов в целом, и бетаксола в частности.

Каковы классификации бета-адреноблокаторов?

1. Общее свойство всех бета-адреноблокаторов: способность блокировать периферические бета-адренорецепторы.
2. Различия между препаратами этой группы: по отношению к бета-адренорецепторам, наличию внутренней симпатомиметической активности, липофильности.

Селективность — это хорошо или плохо?

По степени селективности бета-адреноблокаторы различают следующим образом: неселективные, т.е. блокирующие бета₁- и бета₂-адренорецепторы. Представителями данной группы являются пропранолол, тимолол, соталол.

Какие побочные эффекты вызывает блокада бета₂-адренорецепторов? В основном это спазм периферических артерий и бронхоспазм.

Селективные, блокирующие только бета₁-рецепторы, бета-адреноблокаторы лишены этих недостатков. Следует отметить, что по степени селективности бетаксол превосходит ряд других бета-адреноблокаторов, в частности, метопролол и атенолол, а, следовательно, вероятность развития побочных эффектов при его применении меньше.

Известно, что селективность бета-адреноблокаторов является дозозависимой и при применении препаратов в больших дозах исчезает. Однако, у бетаксола бета₁-селективность сохраняется даже при высоких, не применяемых на практике дозах препарата (80 мг/сут) [1].

Некоторые бета-адреноблокаторы обладают способностью не только блокировать, но и стимулировать р-рецепторы, вызывая вазодилатацию. К этим препаратам относятся пиндолол, ацеботолол, окспренолол. Следует также отметить, что бета-блокаторы без внутренней симпатомиметической активности с точки зрения предотвращения риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее эффективны. Бетаксол не имеет внутренней симпатомиметической активности.

Липофильность или гидрофильность бета-блокаторов?

Липофильность бета-адреноблокаторов определяет их способность повышать тонус блуждающего нерва, так как определяет степень проникновения этих препаратов через гематоэнцефалический барьер. Экспериментально доказано, что это свойство имеет важное значение в механизме антифибрилляторного действия бета-адреноблокаторов. Имеются клинические данные, согласно которым применение препаратов, обладающих липофильностью (клинически доказано для пропранолола, тимолола и метопролола), сопровождается более существенным снижением частоты внезапной смерти у пациентов высокого риска. Клиническое значение липофильности и способности препарата проникать через гематоэнцефалический барьер нельзя считать полностью установленным в отношении таких эффектов центрального действия, как сонливость, депрессии,

галлюцинации, так как не доказано, что водорастворимые бета₁-адреноблокаторы, такие как атенолол, реже вызывают подобные нежелательные эффекты.

Липофильные бета-блокаторы: пропранолол и метопролол

Свойства: хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), однако метаболизируются печенью; низкая биодоступность и короткий период полувыведения.

Высокогидрофильные бета-блокаторы: атенолол и эсмолол.

Свойства: Степень их всасываемости в ЖКТ очень переменчива. Основным путем выведения — через почки (почечная экскреция), вследствие чего период полувыведения может увеличиваться при почечной недостаточности.

Умеренно липофильные бета-блокаторы: карведилол, бисопролол и бетаксолол. Обладают двойным путем выведения; достаточно продолжительное действие и низкая переменчивость концентрации в плазме. Например, при сравнении бетаксолола, применяемого в дозе 10 мг/сут, и атенолола в дозе 50 мг/сут, оказалось, что переменчивость плазменной концентрации атенолола на протяжении суток в 3 раза выше переменчивости концентраций бетаксолола [2].

Какова фармакокинетика бетаксолола?

Бетаксолол характеризуется как высокоселективный, не обладающий внутренней симпатомиметической активностью, умеренно липофильный бета-адреноблокатор, обеспечивающий оптимальные фармакокинетические характеристики (биодоступность при приеме внутрь — 85%, период полувыведения — около 24 часов).

Выведение бетаксолола из организма осуществляется с участием почек, и лишь 10% его дозы подвергается биотрансформации в печени. Последнее обстоятельство снижает переменчивость фармакокинетики бетаксолола и индивидуальной чувствительности к препарату, что облегчает подбор доз в клинических условиях. Максимальное содержание бетаксолола в крови регистрируется через 3-4 ч после приема внутрь. Период полувыведения препарата составляет около 18 ч. Бетаксолол в 4 раза прочнее, чем пропранолол, метопролол и атенолол, связывается с бета₁-адренорецепторами, что обеспечивает стабильность его клинических эффектов и уменьшает риск развития синдрома отмены при пропуске приема препарата.

Снижение частоты сердечных сокращений. За и против

Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) обеспечивает снижение потребности миокарда в кислороде, что является основой антиангинального эффекта бета-адреноблокаторов. Важно, чтобы контроль за ЧСС был обеспечен не только в покое, но и в условиях физической нагрузки [3]. В современных международных экспертных рекомендациях по лечению ИБС с применением бета-адреноблокаторов целевая ЧСС составляет от 55 до 60 уд/мин, а в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца в тяжелых случаях ЧСС можно снизить до 50 уд/мин и менее [4].

Эффективно подобранная доза бета-адреноблокатора должна ограничивать рост ЧСС при нагрузке до 75% от частоты, при которой появляются ангинозные боли или ишемические изменения ЭКГ.

Какова способность бетаксолола влиять на ЧСС?

Еще в 1990 г. была изучена способность бетаксолола воздействовать на ЧСС у 24 больных со стабильной стенокардией напряжения. Последовательно назначали бетаксолол в дозах от 5 до 80 мг/сут. Эффективным считали такое влияние на ритм, при котором ЧСС в состоянии покоя поддерживалась на уровне 50-60 в мин, а ее прирост на I ступени нагрузочного теста составлял не более 20%. Критерием клинической эффективности было уменьшение количества приступов стенокардии за сутки на 75%, что достигалось при средней дозе препарата 12±5 мг/сут. Для эффективного поддержания ЧСС требовалась доза 28±29 мг/сут [5].

Снижение ЧСС при применении бетаксолола зависит от дозы. У здоровых добровольцев бетаксолол в дозах 10, 20, 40 и 80 мг в сутки при физической нагрузке постепенно

уменьшал прирост ЧСС. Однако при увеличении дозы препарата более 40 мг дополнительного снижения ЧСС не происходило [6].

Таким образом, бетаксоллол обеспечивает достаточное снижение ЧСС при назначении обычных доз лекарства.

Артериальная гипертензия и бета-адреноблокаторы. Каковы цели медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2007 года?

В июне 2007 г. в Милане на конференции European Society of Hypertension (ESH) было представлено новое руководство по лечению артериальной гипертензии (АГ).

Рекомендации созданы совместно с ESH и ESC [7]. В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. подчеркивается необходимость снижения АД как основной цели лечения пациентов с АГ. В связи с этим в рекомендациях 2007 г. подчеркивается положение о том, что как начальная, так и поддерживающая антигипертензивная терапия может проводиться различными классами препаратов. Кроме того, большинство пациентов для достижения целевых уровней АД нуждается в комбинированной терапии, что нивелирует необходимость специального выбора какого-либо особого препарата для начального антигипертензивного лечения.

Итак, для лечения пациентов с АГ могут быть использованы тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина II и бета-блокаторы. Именно комбинированная терапия является основой современной терапии ведения пациентов, обеспечивая достижение целевого уровня АД. Стратегия ведения пациентов (начало медикаментозного лечения, определение целевого уровня АД, использование комбинированной терапии, определение показаний к назначению других кардиоваскулярных препаратов) всецело зависит от исходного уровня кардиоваскулярного риска и его изменений в процессе лечения пациента. Все пациенты высокого риска нуждаются в обязательном включении в терапию антиагрегационных (аспирин) и липидоснижающих (статины) препаратов, что значительно улучшает их прогноз.

Для бета-адреноблокаторов доказанной является их эффективность по предотвращению неблагоприятных исходов у больных с ИБС, особенно перенесших ИМ, имеющих признаки сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка, тахикардии. Все это расширяет возможности к дополнительному назначению бета-блокаторов при сопутствующих заболеваниях на фоне АГ [7, 8].

Все сведения, касающиеся преимуществ различных классов перед бета-адреноблокаторами, получены для атенолола, который проиграл в исследовании LIFE лозартану, а в исследовании ASCOT — амлодипину (в комбинации с периндоприлом), т. е. более современным препаратам.

Каковы данные доказательной медицины относительно эффективности бетаксоллола по сравнению с другими бета-адреноблокаторами при лечении больного с артериальной гипертензией?

В 1992 г. в рандомизированном двойном слепом исследовании бетаксоллол показал высокую эффективность в отношении снижения артериального давления (АД) в дозах 5, 10 и 20 мг/сут. Снижение АД наблюдалось во всех группах, выраженность эффекта зависела от дозы препарата. Доля больных, у которых терапия бетаксоллолом позволила нормализовать АД, была достоверно выше в группах, получавших 10 и 20 мг препарата (66 и 76% соответственно). В группе больных, получавших 5 мг бетаксоллола в сутки, АД нормализовалось только в 49% случаев [8].

Эффективность бетаксоллола при АГ подтверждена и данными суточного мониторинга АД. При лечении небольшой группы из 21 больного АГ бетаксоллолом в дозе 20 мг/сут среднее систолическое АД (САД) снизилось со 136 до 126 мм рт. ст., среднее диастолическое АД (ДАД) — с 87 до 80 мм рт. ст., ЧСС уменьшилась с 80 до 63 в минуту. Снижение АД и ЧСС было достоверным и в дневное, и в ночное время [9].

Как было показано в рандомизированном исследовании, гипотензивная эффективность 20 мг бетаксолола в сутки и 25 мг хлорталидона в сутки достоверно не различается. При этом комбинированная терапия этими двумя препаратами позволяет достигать дополнительного снижения САД на 14 мм рт. ст. [10].

Как бетаксолол влияет на вариабельность сердечного ритма (ВСР)?

ВСР является важным прогностическим маркером в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Влияние бетаксолола на вариабельность ритма при физической нагрузке была изучена на небольшой группе, состоящей из 17 больных АГ. Пациенты получали препарат в дозе 5 мг/сут в течение 3 недель. Тредмил-тест проводился до и после лечения. Бетаксолол эффективно снижал максимальное АД и ЧСС и увеличивал вариабельность ритма, что улучшало прогноз больных АГ [11].

Комплайенс бетаксолола. Каковы преимущества?

Бетаксолол — бета-адреноблокатор длительного действия. Оптимальным является режим его назначения однократно в сутки. Возможность использовать такой режим приема позволяет существенно повысить приверженность больных к лечению. Гипотензивное действие бетаксолола сохраняется более 24 часов. В двойном слепом рандомизированном исследовании оценивали эффективность бетаксолола и атенолола у больных АГ и безопасность этих препаратов в условиях, воспроизводящих пропуск ежедневного приема препаратов. За 6 недель лечения оба препарата продемонстрировали достаточную гипотензивную эффективность — в группе бетаксолола целевое АД было достигнуто у 87% больных, в группе атенолола — у 82%. Частота побочных эффектов также не различалась. На 6-й неделе лечения в течение 2 суток прием препарата заменялся приемом плацебо. Контроль остаточного эффекта терапии проводился на 2-е сутки пропуска препарата с помощью суточного мониторинга. Оказалось, что АД и ЧСС в группе бетаксолола оказались достоверно ниже, чем в группе атенолола. Таким образом, бетаксолол за счет своего продолжительного эффекта более безопасен у больных с недостаточной приверженностью к лечению [12].

Возможна ли монотерапия бетаксололом?

Согласно современным рекомендациям, большинству больных АГ приходится принимать более одного антигипертензивного препарата. Более того, в некоторых рекомендациях сказано, что при превышении целевого уровня АД более чем на 40/20 мм рт. ст. лечение следует начинать с комбинированной терапии. Однако, существуют ситуации, когда целесообразно начинать лечение с монотерапии бета-блокаторами.

При монотерапии АГ бетаксололом с индивидуальным титрованием дозы до эффективной показатели АД до целевого уровня (не выше 130/80 мм рт. ст.) были скорректированы у 60% пациентов. Эффективные дозы, обеспечивавшие снижение АД до целевого уровня, варьировались в диапазоне 10-20 мг/сут. Гипотензивный эффект бетаксолола является дозозависимым и повышается при наращивании дозы препарата. При суточном мониторинге достоверное снижение АД отмечено через 8 ч после приема препарата. Максимальный гипотензивный эффект регистрируется через 12 ч после приема, а через 24 ч сохраняется с соотношением максимального и остаточного эффекта (индекс Т/Р 67%) [13]. В многоцентровом исследовании с участием 4685 пациентов клиническая эффективность бетаксолола была исследована в диапазоне доз 10-40 мг/сут и установлено, что его эффективность повышается по мере увеличения продолжительности терапии, особенно в отношении систолического АД [14].

Стабильность гипотензивного эффекта препарата в утренние часы при однократном приеме в течение суток имеет важнейшее клиническое значение в профилактике тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующихся с АГ, и снижает риск гипертензивных реакций и тахикардии при случайном пропуске приема препарата.

Какова доказательная база эффективности применения бетаксолола при стенокардии?

В соответствии с рекомендациями ESC 2006 г. по ведению больных со стенокардией применение адrenoблокаторов при отсутствии противопоказаний является обязательным [15]. Клиническая ценность бета-адrenoблокатора бетаксолола при ИБС может считаться вполне доказанной [16,17]. Применение бета-адrenoблокаторов обеспечивает достоверное (в среднем на 30%) снижение сердечно-сосудистой летальности (на 36-48% в зависимости от уровня риска). Препараты этого класса являются единственной группой лекарственных средств, для которых доказана эффективность в плане профилактики внезапной смерти у пациентов, перенесших ОИМ [16,18].

Клинические данные свидетельствуют о том, что липофильность является важным свойством препарата, которое по крайней мере отчасти объясняет клиническую ценность бета-адrenoблокаторов в профилактике внезапной аритмической смерти при ОИМ и в постинфарктный период, так как их ваготропное антифибрилляторное действие имеет центральное происхождение [16, 19]. При длительном применении липофильных бета-адrenoблокаторов особенно важным эффектом представляется ослабление стресс-индуцированного подавления тонуса блуждающего нерва и усиление ваготропного влияния на сердце. Полагают, что превентивное кардиопротективное действие, в частности, снижение внезапной смерти в отдаленном постинфарктном периоде, в значительной мере обусловлено именно этим эффектом бета-адrenoблокаторов. Эффективность бета-адrenoблокаторов при ИБС объясняется как их антифибрилляторным, антиаритмическим, так и антиишемическим действием. Препараты этого класса оказывают благоприятное действие на многие механизмы развития ишемии миокарда. Полагают также, что бета-адrenoблокаторы способны уменьшать вероятность разрыва атероматозных образований с последующим тромбозом [20-22]. В клинической практике врачу при применении бета-адrenoблокаторов следует ориентироваться на изменение ЧСС, так как клиническая ценность этих препаратов в значительной мере обусловлена их способностью уменьшать выраженность тахикардии.

Установлено, что при длительном использовании бетаксолола в терапевтических дозах не наблюдается существенных изменений липидного профиля, отсутствуют изменения гликогенолиза, т.е. он лишен тех нежелательных эффектов, которые ограничивают клиническую ценность неселективных препаратов из группы бета-адrenoблокаторов, например пропранолола [23, 24]. Было установлено, что сосудистопротективное действие бета-адrenoблокаторов проявляется выраженным замедлением прогрессирования атеросклеротических изменений сосудистой стенки [24].

В плацебо-контролируемом исследовании 115 больных со стабильной стенокардией, получавших в качестве антиангинальной терапии только нитроглицерин, были рандомизированы в группы бетаксолола (20 мг/сут) или плацебо. Лечение бетаксололом привело к уменьшению количества приступов стенокардии за сутки, уменьшению потребности в нитроглицерине и увеличению толерантности к физической нагрузке [23]. Добавление бетаксолола к антиангинальной терапии у больных, получавших в связи со стабильной стенокардией антагонисты кальция, создавало дополнительный антиангинальный эффект. 135 больных, получавших дилтиазем или нифедипин, были рандомизированы в группы бетаксолола (20 мг/сут) или плацебо. Для контроля эффективности терапии проводился тредмил-тест. При добавлении бетаксолола достоверно уменьшалась ЧСС и увеличивалось время до появления ангинозных болей и депрессии сегмента ST на ЭКГ. Достоверно большим по сравнению с группой плацебо было общее время нагрузки [22].

При сравнении в перекрестном исследовании антиангинальной эффективности атенолола в дозе 100 мг/сут и бетаксолола в дозе 20 мг/сут оказалось, что бетаксолол вызывает более выраженное уменьшение ЧСС. При этом снижение АД было одинаковым при использовании обоих препаратов. Более выраженное влияние на ЧСС бетаксолол оказывал и при проведении нагрузочного теста [24].

У больных острым инфарктом миокарда было проведено сравнение влияния атенолола и бетаксолола на ЧСС и вариабельность сердечного ритма. Оценка вариабельности ритма проводилась на 1-, 3-, 7- и 11-е сутки острого инфаркта миокарда у 101 больного. Эффективность бетаксолола по влиянию на ЧСС и вариабельность ритма оказались выше эффективности атенолола [25].

Возможно ли применение бетаксолола при сердечной недостаточности?

В соответствии с рекомендациями ESC 2005 г. по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью (СН) бета-блокаторы должны назначаться всем больным с легкой, умеренной и тяжелой стабильной СН и сниженной фракцией выброса при отсутствии противопоказаний. В настоящее время в крупных исследованиях доказана эффективность четырех бета-адреноблокаторов при лечении СН. Это бисопролол (исследование CIBIS-II и CIBIS-III), карведилол (COPERNICUS), метопролол-SR (MERIT-HF) и небивалол (SENIORS). Длительных проспективных исследований, в которых оценивалась бы эффективность бетаксолола при СН в сравнения с плацебо, не проводилось.

В 2005 г. опубликованы результаты исследования BETACAR, в котором проведено сравнение клинической эффективности бетаксолола и карведилола у больных СН II-IIIФК по NYHA. Ранее в исследовании COMET было показано, что альфа/бета-адреноблокатор карведилол превосходит метопролол тартрат по влиянию на общую смертность при длительном лечении. В исследовании BETACAR предполагалось выявить, не уступает ли высокоселективный бета-адреноблокатор бетаксолол карведилолу при лечении этой группы больных. Всего в исследование было включено 255 больных с клиническими признаками сердечной недостаточности и фракцией выброса менее 35%, рандомизированных для лечения карведилолом (25 мг 2 раза в сутки) или бетаксололом (20 мг/сут). Исследование продолжалось 32 недели, из них 8 недель — фаза титрации дозы и 24 недели — поддерживающая терапия. Основным критерием оценки эффективности препарата была фракция выброса. Кроме того, оценивались дистанция 6-минутной ходьбы, качество жизни, риск смертности и госпитализаций по причине сердечно-сосудистых заболеваний. В окончательный анализ было включено 196 больных, у 59 пациентов не удалось оценить динамику фракции выброса из-за преждевременного выбывания из исследования. Фракция выброса возросла с 30,2 до 42,3% в группе карведилола и с 30,9 до 42,9% — в группе бетаксолола. Оба препарата вызывали достоверное увеличение фракции выброса, однако их эффективность достоверно не различалась.

В обеих группах отмечено одинаковое нарастание дистанции 6-минутной ходьбы (на 63 и 61 м соответственно). ЧСС исходно и в конце исследования достоверно не различалась между группами лечения. Не было выявлено различий между группами и по качеству жизни. В группе, принимавшей карведилол, за время наблюдения было зарегистрировано 6 сердечно-сосудистых смертей (3 внезапные), в группе бетаксолола — 3 смерти (1 внезапная). Риск сердечно-сосудистых осложнений также достоверно не различался. Таким образом, бетаксолол не уступал карведилолу по влиянию на фракцию выброса, толерантность к физической нагрузке и риск побочных эффектов [26], что создает предпосылки для возможного использования бетаксолола у больных СН.

Возможно ли применение БЕТА-адреноблокаторов у больных сахарным диабетом 2 типа или метаболическим синдромом?

В последнее время активно обсуждаются данные некоторых многоцентровых исследований, указывающих, что на фоне бета-адреноблокаторов сахарный диабет типа 2 развивается достоверно чаще. Парадокс, однако, в том, что специальное назначение бета-адреноблокатора больному сахарным диабетом типа 2 даже улучшает выживаемость, особенно это касается при сочетании СД с ИБС [27].

Влияние на обмен углеводов опосредуется бета₂-адренорецепторами, через которые происходит регуляция секреции инсулина и глюкагона, гликогенолиза в мускулатуре и

синтеза глікогена в печені. Применение неселективних р-адреноблокаторов при СД 2 типа супроводжується посиленням гіперглікемії, а при переході на селективні бета-адреноблокатори ця реакція повністю усувається. В отличие от неселективних бета-адреноблокаторов селективний бета-адреноблокатор бетаксолон не удлиняет гіпоглікемію, індукційовану інсуліном.

Таким образом, бетаксолон — это ліпофільний високоселективний бета-адреноблокатор с большой продолжительностью действия и стабільним ефектом. Он может использоваться в лечении АГ и стенокардії напруження. Высокая селективность бетаксолоні обуславлює його хорошу переносимість. В результате исследования ВЕТАСАР можно предполагать, что бетаксолон может быть полезен и больным СН. Сегодня на рынке України появился бетаксолон производства Киевского витаминного завода — БЕТАКОР, что позволит более широко использовать данный препарат в клинической практике.

Список литературы находится в редакции «Consilium Medicum Ukraina».

М.М. Долженко

Бета-адреноблокатори в практиці лікаря-кардіолога: фокус на бетаксолон

У статті розглянута класифікація бета-адреноблокаторів, переваги їхніх основних груп. Детальніше розглянута фармакокінетика бетаксолону, його вплив на ЧСС, переваги комплаєнса. Приведені дані доказової медицини відносно ефективності бетаксолону в порівнянні з іншими бета-адреноблокаторами при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію, стенокардію. Зроблений висновок, що бетаксолон — це ліпофільний високоселективний бета-адреноблокатор з великою тривалістю дії та стабільним ефектом. Його можна використовувати в лікуванні АГ і стенокардії напруження. Висока селективність бетаксолону обумовлює його хорошу переносимість. Зроблений акцент на ефективності препарату Бетакор (бетаксолон) виробництва «Київський вітамінний завод» і його широкому застосуванні в клінічній практиці.

Ключові слова: бета-адреноблокатор, бетаксолон, Бетакор, артеріальна гіпертензія, стенокардія напруження.

Dolzhenko M.

Beta-blockers in cardiologists' practice: focus on betaxolol

In this article the classification of beta-blockers, the benefits of their basic groups are discussed. Pharmacokinetics of betaxolol, its effect on heart rate and benefits of compliance are examined more closely. The data of evidence-based medicine regarding effectiveness of betaxolol in comparison with other beta-blockers in treatment of patients with hypertension, angina is shown. Investigators concluded that betaxolol is lipophilic highly selective beta-blocker with long duration of action and stable effect. It can be used in treatment of hypertension and angina pectoris. High selectivity of betaxolol causes its good tolerability. The article focuses on the efficacy of Betakor (betaxolol) produced by "Kyiv Vitamin Factory" and its wide application in clinical practice.

Key words: beta-blocker, betaxolol, Betakor, hypertension, angina pectoris.