

Место бетаксолола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

В статье продемонстрирована важность роли симпатической нервной системы в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний. Описаны возможности применения блокаторов β -адренорецепторов, в частности бетаксолола, в контроле пагубного влияния хронической симпатической гиперактивации на сердечно-сосудистую систему. Представлены данные исследований, подтверждающие высокую клиническую эффективность бетаксолола при кардиоваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, лечение, блокаторы β -адренорецепторов, бетаксолол, Бетак.

Изучение роли симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) началось более 65 лет назад, когда были получены фундаментальные данные, демонстрирующие важность ее роли в регуляции функций сердечно-сосудистой системы и контроле артериального давления (АД).

Катехоламины (адреналин, норадреналин, допамин) — главные эффекторы СНС — синтезируются и поступают в кровоток из мозгового слоя надпочечников. Эти вещества участвуют в регуляции множества физиологических функций, в частности именно они отвечают за единую реакцию организма на стресс, направленную на поддержание гомеостаза.

В конце 1940-х годов выявлены и описаны динамические белковые образования в клеточных мембранах, выполняющие роль передатчиков сигналов в клетку для запуска цепи биологических внутриклеточных процессов под воздействием эндогенных катехоламинов, которые назвали α - и β -адренорецепторами (АР). Позднее выделены β_1 -АР (расположены в сердце) и β_2 -АР (расположены преимущественно в бронхах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, скелетных мышцах, поджелудочной железе), стимуляция которых обуславливает различные физиологические эффекты. Так, стимуляция β_1 -АР приводит к учащению синусового ритма, улучшению внутрисердечной проводимости, повышению возбудимости миокарда, усилению его сократимости (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропные эффекты), снижению моторики желудочно-кишечного тракта и тонуса миометрии, повышению выброса инсулина поджелудочной железой. Стимуляция β_2 -АР приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов, повышению выброса ренина почками, увеличению гликогенолиза в мышцах и печени. Существуют также β_3 -АР, локализованные преимущественно на мембранах адипоцитов и участвующие в термогенезе и липолизе.

Все нейрогормональные системы, включая СНС, обладают двояким действием на организм человека. С одной стороны проявляется защитный эффект — функциональный, компенсаторный, адаптационный, с другой — разрушающий, пролиферативный, дезадаптационный, приводящий к срыву компенсаторных механизмов. СНС активируется при самых различных физиологических и патологических состояниях — физической нагрузке, эмоциональном напряжении, кровопотере и многих других. Постоянное повышение симпатического тонуса может приводить к неблагоприятным изменениям в сердечно-сосудистой системе вследствие повышенного уровня норадреналина в плазме крови, а также к развитию метаболических нарушений.

Одним из ведущих признаков гиперактивации СНС является повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое. Именно ЧСС является ключевым фактором, определяющим потребление миокардом кислорода и время диастолического расслабления желудочков, когда коронарный синус наполняется кровью (снижение ЧСС благоприятно повышает ишемический порог). Хроническая активация СНС играет существенную роль не только в возникновении ишемии миокарда вследствие рефлекторной тахикардии и коронарной вазоконстрикции, но и в развитии артериальной

гипертензии (АГ), повышении коронарного риска, являясь предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности (Cohn J.N. et al., 1984; Leimbach W.N.Jr. et al., 1986; Swedberg K. et al., 1990; Julius S., Gudbrandsson T., 1992; Neri Serneri G.G. et al., 1993).

Клинические данные последних десятилетий продемонстрировали наличие существенной связи между ЧСС и смертностью у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ, позволяющей предположить аналогичную тенденцию в популяции в целом (Singh B.N., 2001). Прогностическое значение величины ЧСС показано в крупных эпидемиологических исследованиях (в частности во Фремингемском и исследовании Goteborg), подтвердивших взаимосвязь между риском внезапной смерти и стойким повышением ЧСС (Wilhelmsen L. et al., 1986; Goldberg R.J. et al., 1996).

Влияние уровня ЧСС в покое на общую и сердечно-сосудистую смертность при хронической ИБС изучали в течение 15 лет. Отмечен достоверно более высокий уровень общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с более высокой ЧСС в сравнении с низкой. Показано, что уровень ЧСС в покое >80 – 85 уд./мин не является нормальным (Diaz A. et al., 2005).

Выявлена тесная корреляционная связь между высокой ЧСС в покое и риском внезапной смерти не только у пациентов с ССЗ, но и у предположительно здоровых лиц (Jouven X. et al., 2005). В Парижском проспективном исследовании с участием 5713 мужчин в возрасте 42–53 лет без признаков заболевания показано, что риск кардиальной смерти при более высокой ЧСС в 3,5 раза выше, чем при более низкой ЧСС (Jouven X. et al., 2005). В недавнем метаанализе 11 исследований, включивших 156 374 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и проведенным коронарным вмешательством определяли ЧСС для оценки прогноза. Установлено, что уровень внутрибольничной смертности значительно выше в группе повышенного ЧСС по сравнению с группой с более низким (суммарный относительный риск (ОР) 2,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,80–2,30; $p < 0,0001$). У лиц с повышенным ЧСС возрастал риск долгосрочной смертности по сравнению с пациентами с более низкой ЧСС (ОР 1,63; 95% ДИ 1,27–2,10; $p = 0,008$). Объединенные результаты показали, что повышенная ЧСС во время нагрузки и в покое связана с повышением смертности пациентов с ОКС (объединенный ОР 1,88; 95% ДИ 1,02–3,47; $p = 0,04$ и объединенный ОР 2,14; 95% ДИ 1,37–3,33; $p < 0,0001$ соответственно) (Xu T. et al., 2016).

Цель другого исследования заключалась в изучении изменений в сохранности миокарда по результатам магнитно-резонансной томографии сердца в зависимости от ЧСС при госпитализации у 187 пациентов со STEMI с успешной и своевременной проведенной реперфузией. Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокая ЧСС до проведения коронарной ангиопластики у пациентов со STEMI и своевременной реперфузией связана с уменьшением количества спасенного миокарда. В частности зона спасенного миокарда значительно уменьшается при ЧСС >85 уд./мин (Arcari L. et al., 2015).

С активацией СНС связывают развитие поражения органов-мишеней — сердца, почек, сосудистой стенки, головного мозга.

Повышение активности симпатической стимуляции сердца способствует не только его гипертрофии и фиброзу, но и развитию нарушений ритма, в том числе опасных для жизни.

В прогрессировании дисфункции и ремоделировании миокарда при ССЗ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) значительная роль принадлежит повышению активности не только СНС, но и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), между которыми существует тесная патогенетическая взаимосвязь. Ангиотензин II влияет на высвобождение и обратный захват норадреналина посредством связывания с пресинаптическими AP постганглионарных волокон, а также стимулирует СНС, действуя на центральные механизмы регуляции (Kaplan H. et al., 1991; Hilgers K.F. et al., 1993). В то же время стимуляция β_1 -AP юкстагломерулярного аппарата клубочков почек приводит к увеличению синтеза ренина и активации РААС, в результате чего повышается уровень АД, а также происходит задержка натрия и жидкости в организме (Weber F. et al., 1983).

Повышенная активность СНС также играет роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса (Kaplan J.R. et al., 1991). В эксперименте показано, что адреналин и норадреналин вызывают атеросклероз даже при отсутствии повышения уровней АД и общего холестерина (Pauletto P. et al., 1991).

Кроме этого, гиперактивация СНС приводит к изменению реологических свойств крови, повышению агрегации тромбоцитов (посредством стимуляции β_1 -AP тромбоцитов) и способствует тромбогенезу.

Наконец чрезвычайно пагубны метаболические последствия симпатической активации, которая играет важнейшую роль в формировании инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, а также способствует нарушению нормальной функции эндотелия. Гиперактивность СНС играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома, характеризующегося сочетанием высокого АД и нарушений метаболизма глюкозы и липидов (Lönnroth P., Smith U., 1983; Vologa E. et al., 2000).

Несомненным прорывом в контроле пагубного влияния хронической симпатической гиперактивации на сердечно-сосудистую систему и течение ССЗ стало открытие Дж. Блеком в середине 1950-х годов нового класса лекарственных препаратов — блокаторов β -AP. Нобелевский комитет сравнил клиническую значимость блокаторов β -AP в кардиологии с открытием 200 лет назад дигиталиса и в 1988 г. присудил Дж. Блеку Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Первым препаратом для эффективной защиты β -AP сердечной мышцы от влияния катехоламинов у пациентов со стенокардией стал пропранолол, клиническое применение которого началось в 1964 г. В современной фармакотерапии блокаторы β -AP занимают ведущее место в лечении при кардиоваскулярной па-

тологии, что нашло подтверждение во многочисленных многоцентровых исследованиях, рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC), Украинской ассоциации кардиологов по лечению АГ, ИБС, нарушений ритма сердца, ХСН (Beresford R., Heel R.C., 1986; López-Sendón J. et al., 2004; Swedberg K. et al., 2005; Коваленко В.М. та співавт. (ред.), 2007; Mancía G. et al., 2007). Сегодня блокаторы β -AP показаны пациентам с гипертрофической кардиомиопатией, интоксикацией сердечными гликозидами, синдромом удлинённого Q—T, тетрадой Фалло, митральным стенозом. Перечень показаний к их применению также включает профилактику мигрени, эссенциальный тремор, абстинентный синдром, ситуативную тревогу, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, глаукому, портальную гипертензию, желудочно-кишечное кровотечение (Hollenberg N.K., 2005).

За годы широкого клинического применения препараты, блокирующие AP, существенно изменились, стали более безопасными и удобными в применении. Наряду с хорошо известными классовыми эффектами каждый блокатор β -AP обладает индивидуальными характеристиками, отличающими его от других представителей группы: селективностью, липо- или гидрофильностью, внутренней симпатомиметической активностью, мембраностабилизирующими свойствами, способностью вызывать периферическую вазодилатацию. Немаловажное значение имеют такие фармакокинетические отличия блокаторов β -AP, как период полувыведения, продолжительность действия, связь с белками плазмы крови, эффект первого прохождения через печень, выделение почками и/или печенью, биодоступность, колебания концентрации в крови (Beresford R., Heel R.C., 1986; Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1996; Белоусов Ю.Б. и соавт., 2003; López-Sendón J. et al., 2004).

Наибольшее распространение получили селективные блокаторы β -AP. Высокая селективность блокаторов β -AP снижает риск развития побочных эффектов и расширяет возможности их применения при некоторых сопутствующих заболеваниях, например при бронхоспастических состояниях (отсутствии блокирования β_2 -AP, расположенных преимущественно в легких).

Особое место среди блокаторов β -AP занимает бетаксоллол, обладающий рядом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, которые выделяют его из числа других блокаторов β -AP. Бетаксоллол применяют в клинической практике около 30 лет, и, благодаря исключительным качествам, он по-прежнему остается одним из наиболее востребованных блокаторов β -AP. В Украине широко применяют генерик бетаксоллола — препарат Бетак («Medochemie Ltd»). Исследование его биоэквивалентности с оригинальным препаратом показало абсолютное совпадение фармакокинетических кривых на протяжении 60 ч после однократного приема генерического и оригинального бетаксоллола.



БЕТАК

Бетаксоллолу гідрохлорид



30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

БЕТАК
Бетаксоллолу гідрохлорид 10 мг



30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

БЕТАК
Бетаксоллолу гідрохлорид 20 мг

НОВЕ
ДОЗУВАННЯ
10 МГ

... і на серці спокійно!



Высокая степень селективности обеспечивает фармакодинамические эффекты бетаксолола — контроль тахикардии покоя и тахикардии, вызываемой физической нагрузкой, что особенно важно у пациентов с АГ, ИБС, нарушениями ритма сердца (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1996; Белоусов Ю.Б., Малая И.П., 1997). Индекс β_1 -селективности бетаксолола составляет 2,4 (биспролола — 2,4, атенолола — 1,7, метопролола — 1,1). Селективность является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при применении в высоких (выше терапевтических) дозах, а β_2 -селективность сохраняется даже при высоких дозах препарата (80 мг/сут), не применяемых на практике (López-Sendón J. et al., 2004).

Учитывая различную липофильность клеточных мембран тканей разных органов при равных прочих условиях, органопротекторный эффект характерен для препаратов, обладающих выраженными жирорастворимыми свойствами. Эти свойства особенно важны в лечении пациентов с ССЗ, в первичной и вторичной их профилактике. Фармакокинетические свойства бетаксолола в определенной мере связаны с его высокой липофильностью, которая обеспечивает не только хорошее всасывание в желудочно-кишечном тракте (>95%), но и быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови (через 2–4 ч после приема в дозе 20 мг). Этот фармакокинетический эффект дополнительно усиливается отсутствием «первого прохождения» через печень, в связи с чем суточные дозы бетаксолола имеют минимальные различия как у одного и того же пациента, так и у разных больных. Не менее важным проявлением липофильности бетаксолола является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер в цереброспинальную жидкость, ингибировать центральные β_1 -АР и таким образом оказывать антигипертензивное и антиаритмическое действие.

Бетаксолол отличается высоким уровнем биодоступности (80–89%), а также наиболее длительным периодом полувыведения (14–22 ч) и продолжительностью действия (≥ 24 ч) по сравнению с другими блокаторами β -АР, что обеспечивает эффективность препарата при приеме 1 раз в сутки и, что особенно важно — в предутренние часы (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1996; Белоусов Ю.Б., Малая И.П., 1997).

Несомненным преимуществом бетаксолола является двойной путь выделения с участием печени (85%) и почек (15%). Сбалансированный клиренс препарата позволяет применять его в общепринятой дозе у пациентов с нарушением функции печени и почек, при этом коррекция дозы необходима только у больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

В настоящее время блокаторы β -АР входят в состав пяти основных антигипертензивных препаратов, рекомендуемых экспертами ESC для лечения АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (López-Sendón J. et al., 2004; Mancía G. et al., 2007). По способности снижать уровень АД они не уступают другим антигипертензивным препаратам. При лечении пациентов с АГ предпочтение следует отдавать высокоселективным блокаторам β -АР с пролонгированным действием (24 ч), предотвращающим утренние подъемы АД. Согласно рекомендациям ESC по лечению АГ, дополнительными показаниями к назначению блокаторов β -АР, то есть делающими их выбор оптимальным, являются наличие стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, тахикардии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (López-Sendón J. et al., 2004; Mancía G. et al., 2007). Блокаторы β -АР показаны для снижения уровня АД у пациентов с предположительным или подтвержденным диагнозом диссекции аорты (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Учитывая особенности патогенеза АГ, а именно участие симпатoadrenalовой системы в ее формировании, и воздействие, которое оказывают блокаторы β -АР на ее активность, можно сделать вывод, что их также целесообразно применять на ранних стадиях АГ, в особенности при наличии симптомов гиперсимпатикотонии.

Основными параметрами, контролируемыми бетаксололом, закономерно являются уровень АД, ЧСС, ритм сердца, проявления ишемии миокарда, что подтверждено во многочисленных исследованиях (Beresford R., Heel R.C., 1986; Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1996; Белоусов Ю.Б., Малая И.П., 1997; López-Sendón J. et al., 2004).

Бетаксолол эффективен в лечении при АГ: снижение АД до целевых уровней при его применении достигнуто у 68–84% пациентов (Beresford R., Heel R.C., 1986; Свищенко Е.П. и соавт., 2002; López-Sendón J. et al., 2004; Мишушкина Л.О. и соавт., 2007). При этом снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД при применении бетаксолола в течение 28 дней было достоверным не только в покое, но и при максимальной нагрузке на тредмиле (Мишушкина Л.О. и соавт., 2007).

Важнейшими современными требованиями, предъявляемыми к антигипертензивным препаратам, являются длительность (≥ 24 ч) и стабильность антигипертензивного эффекта при однократном приеме с достижением коэффициента Т/Р (through/peak ratio) >50%. В открытом рандомизированном проспективном сравнительном клиническом исследовании проводили амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД) до и после 3 мес применения блокаторов β -АР. Соотношение коэффициента Т/Р, определенное для бетаксолола, превышало 66%, что гарантирует удовлетворительный антигипертензивный эффект на протяжении суток (Soucek M. et al., 2006). В другом исследовании проводили СМАД больным АГ с целью оценки почасового антигипертензивного эффекта бетаксолола в дозе 15 мг, применяемой 1 раз в сутки, на протяжении 24 ч с использованием индекса сглаженности (smoothness index — SI). Вычисленное значение SI составило $1,03 \pm 0,65$ (95% ДИ 0,80–1,26) и $1,27 \pm 0,89$ (95% ДИ 0,95–1,59) для САД и ДАД соответственно, что свидетельствует о стабильном и равномерном на протяжении всех 24 ч антигипертензивном эффекте бетаксолола (Riháček I. et al., 2007).

СМАД позволяет получить наиболее достоверные данные не только об уровне повышения АД на протяжении суток, но и дает возможность оценить его вариабельность в дневное и ночное время, судить о нарушении циркадного ритма АД, рассчитать скорость и величину утреннего подъема АД (Riháček I. et al., 2007). Анализ СМАД при лечении АГ бетаксололом, проведенный в ряде исследований, представляет во многом сходные результаты. Применение препарата в дозе 20 мг/сут способствовало достоверно снижению средних, дневных и ночных значений САД и ДАД, снижению индексов «нагрузки давлением» для САД и ДАД днем в 2,5 раза, ночью — в 1,7 и 2,8 раза для САД и ДАД соответственно, уменьшению индексов времени АГ в течение суток в 2,3 и 2,9 раза по показателям САД и ДАД соответственно (Свищенко Е.П. и соавт., 2002).

Бетаксолол оказывал избирательное влияние на уровень АД ночью, снижал величину утреннего подъема АД, особенно у пациентов с циркадным ритмом АД типа night peaker, снижал уровень АД у пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы (non-dipper) и не влиял на нормальный циркадный ритм АД (Свищенко Е.П. и соавт., 2002; Поливода С.Н. и соавт., 2003; Соболева Г.Н. и соавт., 2006).

Важной особенностью бетаксолола является сохранение низкого уровня САД и ДАД перед очередным приемом препарата, то есть «прикрытие» подъема АД в утренние часы (Белоусов Ю.Б., Малая И.П., 1997). При сравнении эффективности бетаксолола и метопролола у больных АГ в сочетании со стенокардией напряжения установлено, что антигипертензивное действие бетаксолола в средней суточной дозе 10 мг не уступает действию метопролола в средней суточной дозе 150 мг, однако при пропуске приема бетаксолола отмечено сохранение целевых уровней САД и ДАД у пациентов в течение 48 ч, в то время как уровень АД при пропуске дозы метопролола начинал повышаться уже через 16–18 ч (Андержанова А.А. и соавт., 2009).

Характерное для бетаксолола позитивное действие на уровень ночного АД, способность снижать скорость и величину утреннего подъема АД, феномен «прикрытия» подъема АД являются несомненными достоинствами препарата, позволяющими предупредить сердечно-сосудистые катастрофы, характерные именно для ранних утренних часов.

Сравнение бетаксолола и других блокаторов β -АР (атенолола, пропранолола, метопролола и др.) продемонстрировало сходный по значимости антигипертензивный эффект. Вместе с тем бетаксолол выгодно отличался от других блокаторов β -АР большей продолжительностью действия, отсутствием синдрома отмены, более существенным контролем уровня АД ночью и в предутрен-

ние часы (Beresford R., Heel R.C., 1986; Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1996; Андержанова А.А. и соавт., 2009). В случае недостаточного антигипертензивного ответа при приеме бета-блокатора его комбинация с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками или дигидропиридиновыми антагонистами кальция увеличивала число пациентов, достигших целевых уровней АД (Chrysant S.G. et al., 1991).

Целью открытого многоцентрового исследования SELeпа была оценка терапевтического эффекта и безопасности применения бета-блокатора в дозе 20 мг при легкой и умеренной АГ у женщин с климактерическим синдромом в условиях обычной медицинской практики (Глезер М.Г., 2008). Обоснованием для выбора высокоселективного блокатора β -АР в качестве основного антигипертензивного препарата были данные о том, что значительную роль в формировании климактерических проявлений играет, вероятно, повышенная активность СНС (Freedman R.R., 2005). Так, известно, что приливы сопровождаются выраженной тахикардией, кроме того, у женщин в постменопаузальный период отмечают нарушения ортостатической устойчивости, чаще по типу вторичной гиперсимпатикотонии с выраженной ортостатической тахикардией (Москаленко Н.П., Глезер М.Г., 1980). Под наблюдением находились 247 женщин (средний возраст — 57±5 лет) в постменопаузальный период со слабой или умеренной выраженностью климактерической симптоматики и АГ продолжительностью 7,8±6,8 года (в среднем САД — 160±10 мм рт. ст., ДАД — 97±5 мм рт. ст., ЧСС — 76±8 уд./мин). В течение 12 нед женщины получали бета-блокатор в суточной дозе 20 мг, при необходимости (78 (32%) женщин) спустя 4 нед терапии дополнительно назначали гипотиазид в дозе 12,5 или 25 мг. Через 3 мес терапии целевой уровень АД достигнут у 88% пациенток, уровень САД составил 126±10 мм рт. ст., ДАД — 78±6 мм рт. ст., ЧСС — 63±6 уд./мин. Отмечено достоверное снижение исходно повышенного пульсового АД (с 62 до 48 мм рт. ст.). Существенных изменений в биохимических показателях крови не выявлено. Нежелательные явления, главным образом брадикардия и гипотония, отмечены у 23 (9%) женщин. Применение бета-блокатора в дозе 20 мг (при необходимости в сочетании с гипотиазидом) позволило не только достичь целевых значений АД, но и улучшить самочувствие, качество жизни у большинства пациенток с АГ в период постменопаузы (Москаленко Н.П., Глезер М.Г., 1980).

Наиболее частыми показаниями для назначения блокаторов β -АР являются сочетание АГ со стенокардией, тахикардией, перенесенным инфарктом миокарда (Chobanian A.V. et al., 2003; Macias G. et al., 2007). Поскольку тахикардию в покое выявляют у >½ пациентов с неосложненной АГ, применение блокаторов β -АР целесообразно в большинстве таких случаев (Vepp J.J. et al., 1992; Шальнова С.А. и соавт., 2005).

При сравнении антигипертензивной, антиангинальной и антиишемической эффективности селективных блокаторов β_1 -АР бета-блокатора и метопролола у пациентов с АГ 1–2-й степени в сочетании со стенокардией напряжения II функционального класса установлено, что на фоне монотерапии бета-блокатором (n=50) целевой уровень АД был достигнут у 44 (88%) пациентов, из них 34 принимали препарат в дозе 10 мг/сут. При приеме метопролола (n=50) целевой уровень АД регистрировали у 41 (82%) пациента, при этом 30 принимали препарат в дозе 150 мг/сут. Средняя доза бета-блокатора составила 10±4 мг/сут, метопролола — 150±27 мг/сут. По данным тредмил-теста толерантность к физической нагрузке достоверно возросла в обеих группах. При проведении суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) отмечено достоверное уменьшение количества ишемических депрессий сегмента ST у пациентов обеих групп. Достоверных различий в выраженности антигипертензивного, антиангинального, антиишемического действия между бета-блокатором и метопрололом не выявлено (Андержанова А.А. и соавт., 2009).

О высокой антиангинальной активности бета-блокатора в лечении пациентов с ИБС свидетельствует целый ряд исследований, продемонстрировавших снижение частоты приступов стенокардии, уменьшение числа эпизодов безболевой ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, повышение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии (Alpert M.A. et al., 1986; McLenachan J.M. et al., 1992; Белоусов Ю.Б. и соавт., 2003). Сопоставление эффективности бета-блокатора

и атенолола при лечении пациентов с ИБС убедительно показало более выраженный антиишемический эффект первого, что выразилось в снижении частоты болевых приступов и уменьшении депрессии сегмента ST (Белоусов Ю.Б. и соавт., 2003).

Наряду с антиишемическими свойствами бета-блокатора следует отметить относительно благоприятное его действие на метаболические факторы сосудистого риска по сравнению с другими блокаторами β -АР: менее выраженное влияние на проатерогенные показатели, отсутствие влияния на уровень липопротеидов высокой плотности, метаболизм глюкозы. Эти обстоятельства имеют немаловажное значение при лечении АГ в сочетании с ИБС и сахарным диабетом.

Характерным свойством селективных блокаторов β -АР является угнетение автоматизма синусового узла и снижение частоты возникновения эктопических очагов в миокарде. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, бета-блокатор снижал частоту эпизодов тахикардии на 98,2% и, соответственно, повышал частоту эпизодов брадикардии на 45,6% (Alpert M.A. et al., 1986), вызывая выраженное снижение суточной эктопической желудочковой активности у пациентов с исходными их высокими показателями, превосходящее аналогичные эффекты бисопролола и метопролола (Воронков Л.Г. и соавт., 2006).

Нарушения симпатопарасимпатической регуляции сосудистого тонуса с преобладанием симпатической активности отражает увеличение вариабельности ритма сердца (BPC), что имеет важное значение в патогенезе АГ, ИБС, нарушений ритма. Симпатическое влияние на ритм сердца осуществляется эфферентной центральной импульсацией, АР артерии синусового узла; в парасимпатической регуляции участвуют рецепторы легочной паренхимы. Несомненную роль в регуляции вегетативного равновесия выполняют барорефлекторные, нейрогуморальные, метаболические факторы (Фуштей И.М. и соавт., 2005).

Бета-блокатор как высокоселективный блокатор β -АР с наибольшим периодом полувыведения имеет существенные предпосылки для позитивного влияния на BPC, что подтверждено в клинических исследованиях. После 4-недельного применения бета-блокатора отмечено снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), достоверное повышение активности парасимпатического ее сегмента с нормализацией у большинства пациентов симпатико-парасимпатического баланса. Положительная динамика показателей BPC на фоне лечения бета-блокатором свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на автономный дисбаланс регуляции ритма сердца (Полывода С.Н. и соавт., 2003; Фуштей И.М. и соавт., 2005). Зарегистрированы отличия влияния бета-блокатора на BPC в зависимости от возраста: у пациентов молодого возраста целевой уровень АД и нормализация BPC достигнуты в 90,2% случаев, при этом происходило снижение избыточного симпатического действия, повышение парасимпатической активности, нормализация вегетативного баланса; у пациентов пожилого возраста с АГ нормализация АД достигнута в 53,1% случаев, при этом наряду с угнетением автономной регуляции (симпатической и парасимпатической) отмечено повышение роли гуморальной составляющей частотного спектра, что указывает на необходимость проведения комбинированной терапии (Фуштей И.М. и соавт., 2005). При изучении влияния бета-блокатора в дозе 10 мг/сут на BPC у больных инфарктом миокарда также установлено значительное и положительное воздействие на сердечный ритм и объективный статус пациентов (Latfullin I.A., Ishmurzin G.P., 2002).

Открытое многоцентровое исследование у 1352 пациентов с аортокоронарным шунтированием, рандомизированных для применения бета-блокатора или метопролола, ставило целью оценить эффективность и безопасность блокаторов β -АР и определить, может ли профилактика фибрилляции предсердий (ФП) бета-блокатором снизить госпитализацию и экономические затраты после кардиохирургического вмешательства. Основными конечными точками были 30-дневная смертность, внутрибольничная ФП (конечные точки безопасности), длительность госпитализации и иммобилизации, качество жизни, а также вышеуказанная конечная точка плюс внутрибольничное эмболическое событие, брадикардия, желудочно-кишечные симптомы, нарушения сна. Согласно результатам исследования по эффективности и безопасности бета-блокатор превосходил метопролол в отношении профилактики ранней

послеоперационной ФП, поскольку вероятность последней при его применении после проведения аортокоронарного шунтирования была ниже, чем при приеме метопролола ($p < 0,0001$). Приверженность пациентов терапии в группе бетаксолола была хорошей, общее состояние улучшилось из-за сокращения госпитализации и иммобилизации с последующим улучшением психологического статуса, снижением частоты развития аритмии и отсутствием выраженных побочных эффектов (Iliuta L. et al., 2009).

Активация СНС при ХСН исходно направлена на сохранение нормального функционирования сердца. Однако длительное и чрезмерное повышение уровня норадреналина в плазме крови сопряжено с кардиотоксическим влиянием и ухудшением прогноза у больных ХСН. В этой связи назначение блокаторов β -АР у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) является патогенетически обоснованным. В стандартах лечения ХСН рекомендованы такие блокаторы β -АР, как бисопролол, метопролол, карведилол, небиволол, эффективность которых доказана во многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях (MDS, CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF, SENIORS). Бетаксолол не включен в перечень блокаторов β -АР, рекомендованных для лечения при ХСН, вместе с тем результаты ряда многоцентровых исследований подтверждают его позитивное влияние на кардиогемодинамику у больных АГ в сочетании с ИБС при ХСН.

Многоцентровое сравнительное исследование 8-недельной терапии бисопрололом, метопрололом, бетаксололом (ЛОКУС-ЛЖ) включало 90 пациентов в возрасте до 80 лет с ИБС, сопутствующей АГ и эхокардиографически подтвержденной систолической дисфункцией ЛЖ. Установлено благоприятное влияние бетаксолола на систолическую функцию и ремоделирование (дилатация) ЛЖ, сопоставимое с таковым при приеме бисопролола — препарата, включенного в рекомендации ESC по лечению ХСН и систолической дисфункции ЛЖ (Визир В.А., Березин А.Е., 2005; Воронков Л.Г. и соавт., 2006).

В 29 центрах Германии проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование ($n=255$, средний возраст — 57 лет, 219 мужчин) по оценке влияния бетаксолола и карведилола на пациентов с ХСН II–III функционального класса по NYHA с фракцией выброса $\leq 35\%$ или конечно-диастолическим размером ЛЖ ≥ 60 мм и сегментарной сократимостью $\leq 20\%$ (Neri Sernei G.G. et al., 1993). Дозу назначенных препаратов титровали в течение 8 нед с 3,125 мг 2 раза в сутки с удвоением дозы каждые 2 нед для карведилола (целевая доза — 25 мг 2 раза в сутки) и с 2,5 мг 1 раз в сутки с удвоением каждые 2 нед для бетаксолола (целевая доза — 20 мг/сут). Все пациенты получали адекватное лечение с высокой долей назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков. В течение 8 мес терапии фракция выброса ЛЖ (как первичная конечная точка исследования) увеличилась с 30 до 43% в группе карведилола и с 31 до 43% — в группе бетаксолола. Отмечено 6 случаев сердечной смерти в группе карведилола, 2 — в группе бетаксолола; 13 и 15% пациентов в группах соответственно составили повторно госпитализированные и умершие по кардиологической причине. Частота наступления смерти, не относящейся к категории внезапной, составила 3 случая в группе карведилола, 1 — в группе бетаксолола. Результаты теста 6-минутной ходьбы увеличились в среднем на 63 и 61 м соответственно. Средние значения ЧСС снизились на 13,1 уд./мин для карведилола и 13,6 уд./мин — для бетаксолола. Улучшение качества жизни пациентов отмечено в обеих группах лечения. Брадикардия развивалась у 3,8% пациентов, получавших карведилол, и у 7,3% — принимавших бетаксолол, что определяется дополнительными β -блокирующими эффектами карведилола и тропностью бетаксолола к рецепторам дилтазема; при этом такие дополнительные эффекты добавляют метаболической нейтральности исследуемым препаратам. При применении >6 мес бетаксолол и карведилол оказывали практически одинаковое влияние на показатели фракции выброса ЛЖ, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, переносимость физической нагрузки и качество жизни пациентов. В связи с полученным подтверждением положительного влияния бетаксолола на систолическую функцию ЛЖ высказано предложение о необходимости проведения мультицентрового испытания влияния бетаксолола

на конечные точки при клинически манифестной ХСН (Воронков Л.Г. и соавт., 2006).

Бетаксолол является препаратом первого ряда терапии при глаукоме, одной из важнейших проблем современной офтальмологии. Обладая дополнительным блокирующим действием на L-тип кальциевых каналов (Melepa J. et al., 1999), бетаксолол увеличивает скорость линейного кровотока в сосудах сетчатки и диска зрительного нерва (Araie M., Muta K., 1997), снижает сосудистое сопротивление кровотока в а. ophthalmica. Бетаксолол расширяет артерии и артериолы сетчатки, предотвращает гибель ганглиозных клеток у больных глаукомой. Способность бетаксолола взаимодействовать с кальциевыми каналами L-типа может играть роль в его терапевтическом эффекте при лечении пациентов с системной АГ и уменьшении количества случаев нейрональной смерти, возможной при глаукоме.

При лечении пациентов с ССЗ особое значение имеет их приверженность рекомендациям врача и назначенной фармакотерапии. Несоблюдение предписанного приема лекарственных препаратов является причиной неуспешности терапии у 50% амбулаторных пациентов (Roter D.L. et al., 1998). До 10% госпитализаций являются результатом недостаточности соблюдения рекомендаций врача по лечению, становятся дополнительными и необоснованными финансовыми затратами систем здравоохранения и не только медицинской, но и социальной проблемой (Sullivan S. et al., 1990). По данным L.K. Newby и соавторов (2006), подобная ситуация несоблюдения режима терапии в 56% выявлена даже для пациентов с ангинозной болью (симптомная ИБС).

Принципиален при назначении блокаторов β -АР вопрос поддержания относительного постоянства их концентрации в крови, что достигается большим периодом полувыведения. Применение блокаторов β -АР с коротким периодом полувыведения с неадекватной частотой приема, по-видимому, может привести к неадекватной концентрации препарата в ранние утренние часы и обусловить ишемию миокарда. Особенности фармакодинамических характеристик бетаксолола наделяют его особыми клиническими свойствами среди других высокоселективных блокаторов β -АР. Так, препарат:

- обеспечивает эффективный 24-часовой контроль АД при однократном приеме;
- сохраняет целевые уровни АД при пропуске приема препарата >24 ч;
- оказывает избирательное действие на уровень АД в ночное время, не влияя на физиологический циркадный ритм АД;
- способствует уменьшению скорости утреннего прироста АД;
- не оказывает значительного влияния на ЧСС в ночной период;
- эффективно контролирует АД и ЧСС не только в покое, но и при физических, психоэмоциональных нагрузках.

При анализе приверженности пациентов лечению у больных АГ в сочетании с ИБС отмечены достоверные различия между блокаторами β -АР. В группе бетаксолола все рекомендации по приему препаратов соблюдали 86% пациентов, а в группе метопролола — 67%. Частота пропусков приема бетаксолола (по данным дневников пациентов) составила 20%, метопролола — 45% (Андержанова А.А. и соавт., 2009).

При сравнительной оценке эффективности и переносимости бетаксолола и метопролола выявлено отсутствие отрицательного влияния на показатели бронхиальной проходимости и функциональное состояние миокарда, что подтверждено во многоцентровых исследованиях. Оростатических реакций или случаев выраженной артериальной гипотензии в группах не отмечено. Ни у одного больного не развивалась брадикардия, требовавшая отмены препарата. Не зарегистрированы и случаи ухудшения атриовентрикулярной проводимости в обеих группах, не отмечены побочные эффекты, свойственные блокаторам β -АР: изменения зрения, депрессия, диспепсия, метеоризм, кожная сыпь и др. (Андержанова А.А. и соавт., 2009).

Данные представленных отечественных и зарубежных исследований в очередной раз продемонстрировали высокую клиническую эффективность бетаксолола при АГ, ИБС, нарушениях сердечного ритма, открытоугольной глаукоме, что расширяет врачебные возможности его применения в клинической практике.

Список использованной литературы — www.umj.com.ua

Получено 05.05.2017