

Бета-адреноблокаторы в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы

Бета-адреноблокаторы в настоящее время занимают одно из ведущих мест в лечении пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Но, наверное, ни одна группа препаратов не прошла такой длинный путь к признанию медицинской общественностью, как эта. Взлеты и падения сменялись с завидной периодичностью, надолго оставляя шлейф мнений о ненадежности и непонимание.

Трудности начались с 1950 года, когда первый препарат для клинического применения, оказывающий бета-адреноблокирующее действие, — пропранолол — обеспечил замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышение переносимости физической нагрузки у пациентов со стабильной стенокардией, но при длительном приеме обусловил увеличение числа случаев рака тимуса [3].

Пропранолол, пришедший ему на смену в 1964 году, обладал антиангинальной, антиаритмической, антиишемической активностью, показал прекрасные результаты у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), однако провоцировал развитие бронхоспазма у лиц с хроническими заболеваниями легких, приводил к нарушению липидного и углеводного обмена. Поэтому безопасность и целесообразность его назначения также вызвали много споров [15].

Существенные побочные эффекты, связанные с приемом первых представителей класса бета-адреноблокаторов, привели к тому, что при сердечной недостаточности назначение этих препаратов было запрещено. Оспаривали целесообразность их применения при гипертонической болезни, было много противников приема бета-адреноблокаторов и при стенокардии высоких функциональных классов [12]. Однако группа этих препаратов выстояла и за 50 лет отвоевала почти все утраченные позиции. Роль данных препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний оказалась столь значительной, что в 1988 г. ученые, принимавшие участие в создании бета-адреноблокаторов, были награждены Нобелевской премией [11].

Значительный прогресс в продвижении бета-адреноблокаторов был связан с созданием принципиально новых препаратов, значительно различающихся по фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, при разработке которых учтены все достоинства и недостатки родоначальника класса пропранолола.

Несмотря на общую для всех препаратов данной группы способность блокировать бета-адренорецепторы, эти лекарственные средства различаются по степени избирательности действия на разные подвиды адренорецепторов, а также по наличию дополнительных свойств.

Как известно, существуют два основных типа бета-адренорецепторов — бета-1- и бета-2-адренорецепторы. Одни бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол и др.) действуют в одинаковой степени на оба типа рецепторов, они называются неселективными. Другие (метопролол, атенолол, бисопролол и др.) в большей степени влияют на бета-1-адренорецепторы, расположенные главным образом в сердце, и называются селективными.

Наибольшей степенью селективности из доступных на рынке бета-адреноблокаторов обладают такие препараты, как бисопролол и небиволол. Наличие селективности расширяет возможности использования бета-адреноблокаторов при сопутствующих заболеваниях и снижает риск появления ряда побочных эффектов. Так, селективные бета-адреноблокаторы с меньшей вероятностью могут обусловить бронхоспастические явления, поскольку бета-2-адренорецепторы расположены в основном в бронхах (блокада этих рецепторов вызывает повышение бронхиального тонуса). Селективные бета-адреноблокаторы в меньшей степени, чем

неселективные, увеличивают периферическое сосудистое сопротивление, поэтому их можно шире использовать у больных с нарушениями периферического кровообращения (например, с перемежающейся хромотой). Однако следует помнить, что селективность дозозависима — снижается с повышением дозы препарата.

Некоторые бета-адреноблокаторы (ацебутолол, пиндолол, талинолол) обладают также так называемой внутренней (или собственной) симпатомиметической активностью, т.е. совмещают в себе свойства антагониста и агониста. Прежде это свойство рассматривали как положительное, поскольку считали, что оно позволит уменьшить нежелательное влияние бета-адреноблокаторов на сердечно-сосудистую систему (бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью оказывают менее выраженное влияние на ЧСС). Однако впоследствии было установлено, что именно отрицательное хронотропное действие лежит в основе большинства благоприятных эффектов препаратов этой группы, в частности именно оно определяет их способность снижать сердечно-сосудистую смертность [9, 20]. Клинические исследования подтвердили, что бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью оказывают существенно менее выраженное влияние на прогноз жизни, чем бета-адреноблокаторы, не обладающие таким свойством [12].

Некоторые представители бета-адреноблокаторов способны дополнительно оказывать вазодилатирующее действие. Это достигается за счет наличия у них альфа-1-адреноблокирующей активности (карведилол), либо за счет стимуляции синтеза оксида азота в эндотелии (небиволол). Указанные дополнительные свойства расширяют перспективы применения данных лекарственных средств, поскольку нивелируют характерные для первых поколений отрицательное влияние на сократительную функцию миокарда, углеводный и липидный обмен и в то же время обеспечивают улучшение перфузии тканей, позитивное влияние на показатели гемостаза и уровень оксидативных процессов в организме.

Бета-адреноблокаторы при ИБС

Согласно результатам значительного числа многоцентровых исследований бета-адреноблокаторы, ингибируя влияние на миокард циркулирующих катехоламинов, способствуют снижению ЧСС, потреблению миокардом кислорода, в связи с чем оказывают выраженный антиишемический эффект. Примечательно, что антиишемическая активность бета-адреноблокаторов соизмерима с активностью антагонистов кальция и нитратов. Но в отличие от этих групп бета-адреноблокаторы не только улучшают качество, но и увеличивают продолжительность жизни пациентов с ИБС. Согласно результатам метаанализа 27 многоцентровых исследований, в которых приняло участие более 27 тыс. человек, селективные бета-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности у больных с острым коронарным синдромом в анамнезе снижают риск развития повторного инфаркта миокарда и смертность от инфаркта на 20% [6, 7, 10]. Также получены данные о снижении риска развития инсультов и смертности от сердечно-сосудистой патологии на фоне приема селективных бета-адреноблокаторов

у больных с сопутствующей артериальной гипертензией [5, 11].

Однако не только селективные бета-адреноблокаторы позитивно влияют на характер течения и прогноз ИБС. Неселективный бета-адреноблокатор карведилол также продемонстрировал исключительную эффективность у больных со стабильной стенокардией. Высокая антиишемическая эффективность данного препарата объясняется наличием дополнительной альфа-1-блокирующей активности, способствующей дилатации коронарных сосудов и коллатералей постстенотической области, а значит — улучшению перфузии миокарда. Доказанный антиоксидантный эффект карведилола, связанный с захватом свободных радикалов, высвобождающихся в период ишемии, обуславливает дополнительное кардиопротекторное действие. Примечательно, что карведилол, не обладающий в отличие от других бета-адреноблокаторов кардиодепрессивным действием, улучшает качество и продолжительность жизни пациентов с острым инфарктом миокарда (CHAPS) и постинфарктной ишемической дисфункцией левого желудочка (CAPRICORN) [14].

Не менее важное значение для лечения пациентов с ИБС может иметь и бета-адреноблокатор с NO-синтезирующей активностью — небиволол. И хотя эффективность этого препарата у данного контингента больных в масштабных многоцентровых исследованиях не изучали, способность стимулировать синтез мощного эндогенного вазодилатора NO обеспечила данному препарату клинически значимую антиишемическую активность.

Следует отметить, что бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора не только для больных со стабильным течением ИБС, но и для пациентов с острым коронарным синдромом.

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества по оказанию медицинской помощи больным с сердечным приступом на догоспитальном этапе при остром коронарном синдроме безопасным является применение бета-адреноблокаторов в сочетании с тромболитиком. Назначение этих препаратов может быть желательным при тахикардии и высоком артериальном давлении, а также в качестве вспомогательной терапии для купирования ангинозного приступа. Однако с учетом того, что, во-первых, благоприятное воздействие ранней (до поступления в стационар) терапии бета-адреноблокаторами (внутривенно) на выживаемость больных с острым коронарным синдромом по сравнению с их отсроченным назначением до настоящего времени не доказано и, во-вторых, существует определенный риск развития побочных эффектов (в первую очередь — брадикардии и артериальной гипотонии), рабочая группа Европейского кардиологического общества признала неоправданным рутинное внутривенное применение на догоспитальном этапе бета-адреноблокаторов у пациентов с острым коронарным синдромом, получающих лечение фибринолитиками и/или нитратами [11].

Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии

Ведущая роль нейрогуморальной дисрегуляции в патогенезе артериальной гипертензии сегодня не вызывает сомнений. Оба основных патогенетических механизма гипертензии —



Виктория Юрьевна Лишневская

увеличение сердечного выброса и повышение периферического сосудистого сопротивления — контролируются симпатической нервной системой. Поэтому бета-адреноблокаторы и диуретики долгие годы были стандартом антигипертензивной терапии.

В рекомендациях JNC-VI бета-адреноблокаторы рассматривались в качестве препаратов первого ряда при неосложненных формах гипертонической болезни, так как в контролируемых клинических исследованиях была доказана только способность бета-адреноблокаторов и диуретиков снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [5, 19]. С появлением новых представителей этой группы была в значительной степени нивелирована опасность их применения у больных с нарушением сердечной проводимости, сахарным диабетом, почечной патологией, нарушениями липидного обмена.

Выведение на фармацевтический рынок новых групп антигипертензивных препаратов (антагонистов кальция, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II) также не обошлось без бета-адреноблокаторов: атенолол и некоторые другие представители второго поколения блокаторов бета-адренорецепторов служили стандартом, с ними сравнивали эффективность и безопасность других препаратов. Безусловно, с появлением новых лекарственных средств «классика» отошла на второй план. Согласно результатам повторного метаанализа проведенных ранее многоцентровых исследований бета-адреноблокаторы не оправдали ожиданий в отношении эффективности снижения риска развития инсультов. Отрицательные метаболические эффекты и особенности влияния на гемодинамику не позволили им занять ведущее место в процессе уменьшения ремоделирования миокарда и сосудов [13].

Однако следует отметить, что включенные в метаанализ исследования касались только представителей второго поколения бета-адреноблокаторов — атенолола, метопролола — и не включали данных о новых препаратах группы — карведилоле и небивололе. Применение именно этих препаратов внушает наибольший оптимизм в отношении дальнейших перспектив применения бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии.

Так, индуцируемая небивололом выработка NO в эндотелиальных клетках обуславливает физиологическую вено- и артериодилатацию, мягкое снижение пред- и постнагрузки, снижение конечно-диастолического давления левого желудочка, устранение диастолической дисфункции сердца, увеличение коронарного кровотока, уменьшение реактивности коронарных сосудов, увеличение периферического кровотока, коррекцию дисфункции эндотелия, антиатеросклеротический и антитромбоцитарный эффект [9].

Альфа-блокирующее и антиоксидантное действия карведилола, обеспечивающие периферическую и коронарную вазодилатацию, не только способствуют влиянию препарата на параметры центральной и периферической гемодинамики, но и обуславливают улучшение почечного кровотока, кровотока в нижних конечностях. Доказано

позитивное влияние препарата на фракцию выброса и ударный объем левого желудочка, что особенно важно для больных с ишемической и неишемической сердечной недостаточностью [1]. Кроме того, метаболическая нейтральность обоих препаратов допускает их широкое применение у пациентов с артериальной гипертензией, сопутствующим сахарным диабетом и ИБС, что особенно важно у лиц пожилого возраста [2].

Таким образом, точка в использовании бета-адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией не поставлена. Создание новых оригинальных представителей данного класса открыло новые перспективы и возможности их использования не только у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, но и при сопутствующем сахарном диабете, сердечной и почечной недостаточности.

Бета-адреноблокаторы в лечении сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из наиболее неблагоприятных патологических состояний, существенно ухудшающих продолжительность и качество жизни больных. По данным ВОЗ, 5-летняя выживаемость больных с ХСН не превышает 30-50%. В группе перенесших инфаркт миокарда до 50% пациентов умирает в течение первого года после развития недостаточности кровообращения, связанной с коронарным событием. Поэтому наиболее важной задачей оптимизации терапии по поводу ХСН является поиск препаратов, увеличивающих продолжительность жизни пациентов с ХСН.

Одним из наиболее перспективных классов препаратов, эффективных как для профилактики развития, так и для лечения сердечной недостаточности, признаны бета-адреноблокаторы [14, 21]. И это очевидно, поскольку активация симпатoadrenalовой системы является одним из ведущих патогенетических механизмов развития сердечной недостаточности. Компенсаторная на начальных этапах заболевания гиперсимпатикотония в последующем становится основной причиной ремоделирования миокарда, возрастания триггерной активности кардиомиоцитов, повышения периферического сосудистого сопротивления и нарушения перфузии органов-мишеней. Поэтому во второй половине 1990-х годов по результатам крупнейших многоцентровых исследований CIBIS-II, MERIT-HF, US Carvedilol Heart Failure Trials Program, COPERNICUS бета-адреноблокаторы утвердили в качестве препаратов первого ряда для лечения пациентов с ХСН [4, 14, 22]. Метаанализ результатов основных исследований по изучению эффективности бета-адреноблокаторов у больных с ХСН показал, что дополнительное назначение к ингибиторам АПФ бета-адреноблокаторов наряду с улучшением гемодинамических показателей и самочувствия пациентов снижает риск смертности на 37% и госпитализации — на 41% [8]. Согласно Европейским рекомендациям 2005 года применение бета-адреноблокаторов рекомендовано у всех пациентов с ХСН в дополнение к терапии ингибиторами АПФ и симпатоматическому лечению [18].

Однако данные рекомендации не относятся ко всему классу бета-адреноблокаторов. Сегодня для лечения больных с ХСН признаны эффективными бисопролол (CIBIS-II), метопролол (MERIT-HF), небиволол (SENIORS) и карведилол (US Carvedilol Heart Failure Trials Program, COPERNICUS) [22]. Причем согласно результатам мультицентрового исследования COMET, которое явилось первым прямым сравнительным испытанием влияния карведилола и селективного бета-адреноблокатора II поколения метопролола в дозах, обеспечивающих эквивалентный антиадренергический эффект, на выживаемость при среднем сроке наблюдения 58 месяцев, карведилол на 17% эффективнее метопролола снижал риск смерти. Это обусловило средний «выигрыш» в расчетной продолжительности жизни на 1,4 года в группе карведилола

при максимальной продолжительности наблюдения пациентов до 7 лет [8, 17]. Указанное преимущество карведилола обусловлено отсутствием кардиоселективности и наличием альфа-блокирующего эффекта, что способствует уменьшению гипертрофического ответа миокарда на норадреналин, снижению периферического сосудистого сопротивления, подавлению выработки ренина почками. Кроме того, в клинических испытаниях у больных с сердечной недостаточностью доказано антиоксидантное, противовоспалительное, антипролиферативное и антиапоптотическое действие препарата, что также обуславливает его значительные преимущества при лечении данного контингента больных не только среди препаратов своей, но и других групп [16].

Представленные в настоящей статье сведения дают только общее представление об уникальном классе препаратов — бета-адреноблокаторах и, безусловно, не охватывают всех аспектов их применения при патологии сердечно-сосудистой системы. Но по мнению авторов всех указанных в обзоре исследований, к которому присоединяется и автор статьи, данная группа препаратов — одна из самых важных в фармакопее, применяемых при патологии сердечно-сосудистой системы.

Литература

- Armanious S., Wong D.T., Etchells E., Higgins P., Chung F. Successful implementation of perioperative beta-blockade utilizing a multidisciplinary approach. *Can. J. Anesth.* 2003; 50: 131-136.
- Auerbach A.D., Goldman L. β -blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA*, 2002; 287: 1435-1444.
- Barker K.N., Flynn E.A., Pepper G.A., Bates D.W., Mikeal R.L. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1897-1903.
- COPERNICUS investigators resource. F. Hoffman-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, 2000.
- Dahlof B., Lindholm L., Hansson L., et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-hypertension). *The Lancet*, 1991; 338: 1281-1285.
- Devereaux P.J., Scott Beattie W. Choi P.T.L., Badner N.H., Guyatt G.H., Villar J.C., et al. How strong is the evidence for the use of perioperative β -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2005; 331: 313-321.
- Does R., Eberhardt R., Derr I.E., et al. Treatment of chronic stable angina with carvedilol in comparison with nifedipine. *Eur. Heart J.*, 1991; 12: 60-64.
- Does R., Hauf-Zachariou U., Praff E., et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1999; 83: 643-649.
- Eagle K.A., Berger P.B., Calkins H., Chaitman B.R., Ewy G.A., Fleischmann K.E., et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for non-cardiac surgery-executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 39: 542-553.
- Hauf-Zachariou U., Blackwood R., Gunawardena K., et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1997; 52: 95-100.
- Houston M.C., Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. *Am. Heart J.* 1988; 116: 515-523.
- Hypersensitivity to adrenergic stimulation after propranolol withdrawal in normal subjects. *Ann. Intern. Med.* 1977; 87: 433-436.
- Lindholm L., Carlsberg B., Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *The Lancet*, 2005; 366: 1545-1553.
- Maggioni A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2005; 7: J15-J21.
- Miller R.R., Olson H.G., Amsterdam E.A., Mason D.T. Propranolol withdrawal rebound phenomenon: exacerbations of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1975; 293: 416-418.
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 1349-1350.
- Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G., Di Lenarda A., Hanrath P., Komajda M., et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *The Lancet*, 2003, Jul. 5; 362(9377): 7-13.
- Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet*, 1997; 349: 375-380.
- Rangno R.E., Langlois S., Lutterodt A. Metoprolol withdrawal phenomena: mechanism and prevention. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1982; 31: 8-15.
- Reeves R.A., Boer W.H., DeLeve L., Leenen F.H. Beta-blockade disappearance rate predicts beta-adrenergic hypersensitivity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989; 46: 279-290.
- Tendera M. Epidemiology, treatment and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur. Heart J.*, 2005; 7: J5-J10.
- The International Steering Committee on behalf of the MERIT-HF Study Group. *Am. J. Cardiol.*, 1997; 80 (suppl. 9B): 54J-548J.

