

# РАЗДЕЛ I

---

## **Клиническая фармакология средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний**

---

# Глава 1

## β-Адреноблокаторы

### Указатель описаний ЛС

Атенолол  
Бетаксолोल  
Бисопролол  
Карведилол  
Метопролол

Небиволол  
Пропранолол  
Соталол  
Тимолол  
Эсмолол

**Блокаторы β-адренергических рецепторов**, или БАБ, — это группа препаратов, способных обратимо блокировать β-адренергические рецепторы. Основные показания к назначению БАБ: артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

### Классификация

Неселективные БАБ осуществляют блокаду как β<sub>1</sub>-, так β<sub>2</sub>-рецепторов, что сопровождается разнообразными эффектами (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Основные эффекты блокады β-адренергических рецепторов

Блокада β <sub>1</sub> -рецепторов	Блокада β <sub>2</sub> -рецепторов
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отрицательный хронотропный эффект: урежение ЧСС</li> <li>• Отрицательный дромотропный эффект: замедление скорости проведения импульса по проводящей системе сердца</li> <li>• Отрицательный батмотропный эффект: уменьшение автоматизма предсердий и желудочков, антиаритмическое действие</li> <li>• Уменьшение сократимости миокарда</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение тонуса периферических артерий</li> <li>• Бронхоспазм</li> <li>• Повышение тонуса гладких мышц кишечника и матки</li> <li>• Уменьшение секреции слезной жидкости</li> <li>• Снижение секреции инсулина и глюкагона</li> <li>• Торможение гликогенолиза</li> </ul>

Блокада $\beta_1$ -рецепторов	Блокада $\beta_2$ -рецепторов
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение секреции ренина (блокада <math>\beta_1</math>-рецепторов юкстагломерулярного аппарата)</li> <li>• Снижение внутриглазного давления</li> </ul>	

**Примечание.** ЧСС — частота сердечных сокращений.

Кардиоселективные БАБ ингибируют преимущественно  $\beta_1$ -рецепторы, хотя при применении высоких доз избирательность воздействия может снижаться и даже вовсе пропадать. К кардиоселективным БАБ относят ацебутолол, обладающий внутренней симпатомиметической активностью, атенолол, бетаксоллол, бисопролол и метопролол. Последним БАБ, одобренным для лечения, стал небиволол. Данный препарат высокоселективен в отношении  $\beta_1$ -рецепторов и обладает выраженными вазодилатирующими свойствами.

## Механизм действия, фармакологические эффекты и особенности фармакокинетики

Вызываемые БАБ снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и силы сокращений миокарда значительно уменьшают потребность миокарда в кислороде и являются важнейшими механизмами их противоишемического действия. Поскольку поступление крови в коронарные артерии происходит в фазу диастолы, урежение ЧСС и удлинение диастолы также приводят к улучшению перфузии миокарда.

Уменьшение сократимости миокарда и ЧСС, а также торможение центральных адренергических влияний (для препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер) и антирениновое действие вызывают снижение сначала систолического, а затем и диастолического артериального давления (АД). Уменьшение автоматизма предсердий и желудочков и снижение атриовентрикулярной проводимости позволяют применять БАБ в качестве антиаритмических средств. При лечении БАБ могут воз-

никать спазм бронхов и нарушения углеводного обмена вследствие блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Кардиоселективность к  $\beta_1$ -рецепторам позволяет избежать ряда существенных побочных эффектов: бронхоспастических реакций, развития гипогликемии у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) типа 1. Кардиоселективные БАБ в меньшей степени повышают тонус периферических артерий, чем неселективные БАБ. Кардиоселективность БАБ снижается или полностью исчезает при назначении высоких доз препаратов.

Некоторые препараты из группы БАБ помимо блокады  $\beta$ -адренорецепторов одновременно могут оказывать на них слабое стимулирующее воздействие. Это свойство определяется как наличие внутренней симпатомиметической активности (ВСА). БАБ с ВСА (пиндолол, окспренолол, ацебутолол) в меньшей степени уменьшают ЧСС в покое и во время сна, а также сердечный выброс. Эти препараты могут применяться в лечении больных АГ, имеющих склонность к брадикардии в покое. Протективное действие БАБ с ВСА при ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН не доказано.

Некоторые БАБ обладают свойствами вазодилататоров. Механизмы вазодилатирующего действия при этом различны. У лабеталола и карведилола это  $\alpha$ -адреноблокирующие свойства. Кроме того, карведилол обладает прямым (гидралазиноподобным) действием на сосуды. Целипролол обладает также свойствами  $\beta_2$ -агониста.

БАБ подразделяются также на липофильные (жирорастворимые) и гидрофильные (водорастворимые). Липофильные БАБ быстро всасываются в кишечнике, характеризуются высокой биодоступностью, имеют два пути элиминации (метаболизм в печени и почечная экскреция).

Липофильные БАБ: пропранолол, метопролол, бисопролол, тимолол, карведилол. Их назначение предпочтительно при нарушении функции почек.

Гидрофильные (водорастворимые) БАБ после приема внутрь всасываются медленнее, в основном выводятся почками. К водорастворимым БАБ относят атенолол, надолол, соталол.

---

## Место в терапии

---

Этот класс препаратов применяется при лечении АГ, всех форм ИБС (стабильной и нестабильной стенокардии, ИМ в остром периоде заболевания и в качестве средства вторичной профилактики, после хирургической реваскуляризации миокарда), ХСН, нарушений ритма сердца, гипертрофической кардиомиопатии и др.

**Артериальная гипертензия.** Гипотензивное действие БАБ опосредуется различными механизмами: под их влиянием уменьшается сердечный выброс (на 15–20%) и снижается уровень ренина (на 60%). Блокада периферических  $\beta_2$ -адренорецепторов может привести к повышению периферического сосудистого сопротивления. Однако через несколько недель лечения тонус сосудов возвращается к исходному уровню или снижается. В настоящее время БАБ по-прежнему являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов. В соответствии с российскими рекомендациями, показаниями для их назначения у больных АГ служат стабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардия, глаукома и беременность. Особой осторожности требует назначение БАБ в качестве гипотензивных препаратов при сопутствующем СД, так как при инсулинзависимом СД БАБ могут провоцировать эпизоды гипогликемии и маскировать ее клинические проявления.

Существенной проблемой при лечении БАБ является их неблагоприятное метаболическое действие — влияние на углеводный и липидный обмен. Комбинацию БАБ с тиазидным диуретиком не рекомендуется назначать больным АГ и метаболическим синдромом или пациентам с высоким риском развития СД. Это, возможно, не относится к БАБ с вазодилатирующим действием (карведилол, небиволол), а также высокоселективным БАБ (биспролол и метопролол сукцинат замедленного высвобождения).

**Ишемическая болезнь сердца.** Антиишемическое действие БАБ опосредуется снижением потребности миокарда в кислороде за счет снижения ЧСС и уменьшения силы

сердечных сокращений, а также вследствие улучшения перфузии миокарда в фазу диастолы.

Благоприятные эффекты БАБ были установлены у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST* и нестабильной стенокардией. Терапия БАБ, начатая в раннем постинфарктном периоде, достоверно снижает риск внезапной смерти и повторного ИМ. Рекомендуется назначать БАБ больным без явных противопоказаний в течение нескольких дней после ИМ (если не сразу же) и на неопределенно долгий срок.

Однако в недавней редакции рекомендаций Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца (2012 г.) указывается, что БАБ следует обязательно назначать лишь в течение 3 лет после перенесенного ИМ, а затем, в случае стабильного состояния и при отсутствии таких показаний, как ХСН, стенокардия или АГ, может решаться вопрос об их отмене (по усмотрению врача).

По данным более чем 50 рандомизированных исследований, включавших более 55 тысяч пациентов, снижение относительного риска внезапной смерти на фоне лечения БАБ составляет 30–50%, т.е. больше, чем для любого другого класса препаратов.

Таким образом, польза применения БАБ убедительно доказана при стенокардии у лиц с ИМ и без него в анамнезе, стенокардии при сопутствующей АГ, ИБС при сопутствующей ХСН, безболевого ишемии миокарда, ишемии миокарда при сопутствующих нарушениях ритма.

**Хроническая сердечная недостаточность.** Залогом успешного лечения больных с ХСН является назначение препаратов, подавляющих нейрогуморальные реакции, в том числе БАБ.

К настоящему времени доказано, что терапия БАБ достоверно снижает смертность и частоту повторных госпитализаций при ХСН.

Условия начала терапии БАБ при ХСН: лечение начинать после стабилизации состояния; стабильные дозы иАПФ и диуретиков; систолическое АД не менее 90 мм рт.ст.; стартовые дозы БАБ: бисопролол — 1,25 мг; метопролол — 6,25–12,5 мг; карведилол — 3,125 мг /сут;

больным СД 1, особенно предрасположенным к гипогликемическим реакциям, в первую очередь потому, что они могут нарушить чувствительность больного к гипогликемии и маскировать ее проявления.

---

## **Взаимодействие и комбинированная терапия**

---

За редким исключением БАБ совместимы с большинством ЛС. Препараты этого класса хорошо сочетаются с нитратами, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, блокаторами РААС, антитромботическими и другими препаратами, причем БАБ могут нивелировать «недостатки» некоторых из них. Не рекомендуется применять БАБ вместе с верапамилом и дилтиаземом из-за усиления отрицательного инотропного действия. Различные БАБ входят в состав фиксированных комбинаций с диуретиками (биспролол+гидрохлортиазид; атенолол+гидрохлортиазид) и блокаторами кальциевых каналов (метопролола сукцинат+фелодипин), применяемых в лечении АГ.

**Подбор дозы  $\beta$ -блокаторов.** Дозы БАБ назначают и подбирают индивидуально, однако схема применения зависит от заболевания. Например, при лечении стенокардии действие препаратов оценивают по ЧСС, частоте приступов стенокардии, а также по толерантности к дозированной физической нагрузке (велозергометрия, тредмил-тест). Обычно подбирают дозу БАБ, снижающую ЧСС до 55–60/мин в покое. Во время физической нагрузки БАБ ограничивают повышение ЧСС. При правильно подобранной дозе БАБ ЧСС при дозированной физической нагрузке не превышает 75% от уровня, при котором обычно возникает стенокардия. При АГ доза зависит от достижения целевого уровня АД, а при лечении ХСН начинают с минимальных доз с постепенной титрацией и достижением рекомендованных в клинических исследованиях (максимальные суточные дозы).

### Нежелательные эффекты $\beta$ -блокаторов

Среди нежелательных эффектов БАБ различают кардиальные (синусовая брадикардия, остановка синусового узла, атриовентрикулярная блокада, снижение сократимости левого желудочка) и некардиальные (бронхоспазм, ухудшение периферического кровообращения, усугубление инсулин-индуцированной гипогликемии при СД, сексуальная дисфункция, слабость, сонливость, депрессия).

Применение селективных БАБ значительно реже вызывает нежелательные эффекты, чем применение неселективных препаратов.

**Синдром отмены.** Резкая отмена БАБ после постоянного приема может привести к выраженному усугублению ишемии миокарда, вплоть до развития нестабильной стенокардии и ИМ. Частота возникновения этих осложнений оценивается по-разному (5–50%). Селективные БАБ у больных со стабильной стенокардией дают синдром отмены значительно меньшей выраженности, чем неселективные БАБ, поэтому их отменяют постепенно, в течение нескольких суток. Если же пациенту с ИБС требуется быстрая отмена БАБ, следует на несколько суток ограничить двигательный режим, увеличить дозу нитратов, а в неко-



торых случаях — назначить БКК. Также резкая отмена БАБ способна вызвать так называемую «рикошетную АГ» с клиническими симптомами гипертонического криза. Поэтому отмену БАБ, назначенных с гипотензивной целью, также проводят постепенно.

**Передозировка  $\beta$ -блокаторов и экстренная помощь.** Основные признаки передозировки БАБ — выраженная брадикардия, брадиаритмия, головокружение, обморок, одышка, акроцианоз, похолодание кистей и стоп.

**Лечение:**

- 1) при брадикардии, брадиаритмии, атриовентрикулярной блокаде — внутривенно атропин, глюкагон, изопротеренол, добутамин, норадреналин; электрокардиостимуляция по показаниям;
- 2) при артериальной гипотензии — внутривенно вазопрессоры (адреналин, допамин, добутамин), раствор хлорида натрия;
- 3) при бронхоспазме — внутривенно изопротеренол, аминофиллин.

---

## **Противопоказания и предостережения**

---

Бронхиальная астма и другие бронхообструктивные синдромы; брадиаритмия, АВ-блокада; СД 1; выраженная дисфункция ЛЖ; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; вазоспастическая стенокардия, особенно при интактных коронарных артериях; поражение периферических артерий; депрессия; синдром или болезнь Рейно.

Абсолютными противопоказаниями к назначению БАБ являются выраженная синусовая брадикардия с ЧСС < 50 уд/мин, высокая степень АВ-блокады (II и III степени), синдром слабости синусового узла.

Не следует назначать БАБ при декомпенсации ХСН, однако после компенсации они являются обязательным компонентом лечения. С осторожностью применять БАБ у больных с поражением периферических артерий; в этих случаях следует отдавать предпочтение высокоселективным БАБ. Препараты не противопоказаны при СД; следует соблюдать осторожность при назначении БАБ

постепенное увеличение дозы через 1–2 нед при условии стабильной гемодинамики (табл. 1.2).

**Таблица 1.2.** Начальные и целевые дозы  $\beta$ -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности (Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 г.)

ЛС	Дозы, мг	
	начальная	целевая
Бисопролол	1,25	10
Карведилол	3, 125×2 р/день	25–50×2 р/день
Метопролол сулцинат (CR/XL)	12,5/25	200
Небиволол	1,25	10

**Нарушения ритма сердца.** Антиаритмическое действие БАБ в основном связано с уменьшением симпатических влияний на автоматизм и проводимость сердца. Их используют для поддержания нормосистолии при фибрилляции и трепетании предсердий, в лечении суправентрикулярных тахикардий и желудочковых аритмий, для профилактики угрожающих жизни желудочковых аритмий после ИМ.

**Тиреотоксикоз.** БАБ используют для предоперационной подготовки перед тиреоидэктомией. Применение пропранолола может устранить симптомы тиреотоксикоза за несколько суток.

**Другие показания.** БАБ способны уменьшить некоторые симптомы тревоги (по-видимому, лучше всего устраняются сердцебиение и тремор); некоторые из них используют для профилактики мигрени.

Назначение БАБ больным АГ, которым проводится хирургическая реваскуляризация миокарда, снижает число послеоперационных осложнений, в том числе риск ИМ и фибрилляции предсердий. У кардиологических больных из группы промежуточного риска БАБ бисопролол достоверно снижает показатели сердечной смертности и риск ИМ в первые 30 дней послеоперационного периода после внесердечных хирургических вмешательств.