

Применение β-блокаторов у пациентов с бронхиальной обструкцией: новый взгляд

✎ А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

β-блокаторы широко используются в клинической практике для лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. До недавнего времени наличие побочных эффектов ограничивало применение β-блокаторов. Однако с появлением более безопасных представителей данной группы ситуация изменилась. В частности, селективный β-блокатор бисопролол (Конкор) можно использовать у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: β-блокаторы, бисопролол, Конкор, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

β-блокаторы (ББ) давно зарекомендовали себя как препараты, обладающие выраженным гипотензивным, антиангинальным и антиаритмическим действием. Их широко используют в терапии практически всех **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)**, в том числе при **артериальной гипертензии (АГ)**, **ишемической болезни сердца (ИБС)**, **хронической сердечной недостаточности (ХСН)** и различных нарушениях ритма. Эффективность ББ при ССЗ была неоднократно подтверждена в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Установлено, что терапия ББ достоверно уменьшает сердечно-сосудистую смертность [1].

К сожалению, наличие ряда побочных эффектов препятствовало широкому применению ББ. Однако развитие фармацевтической промышленности способствовало появлению новых, более безопасных представителей данной группы, что значи-

тельно сузило круг абсолютных противопоказаний к их применению. Большинство противопоказаний в настоящее время можно считать относительными. При их наличии необходимо взвесить ожидаемую пользу и возможный риск применения ББ и придерживаться определенных правил. В таких ситуациях следует начинать с минимальной дозы с последующим постепенным титрованием, а в случае появления побочных эффектов возвращаться к переносимым дозировкам. Гипотония и брадикардия в настоящее время рассматриваются как относительные противопоказания, кроме тяжелых случаев, сопровождающихся клиническими проявлениями. Абсолютными противопоказаниями считаются также **бронхиальная астма (БА)**, блокады внутрисердечного проведения высоких степеней и облитерирующий эндартериит тяжелой степени (таблица).

В связи с благоприятными эффектами ББ при ССЗ и необходимостью назначения их большому числу пациентов неоднократно предпринимались попытки создания

Контактная информация: Мелехов Александр Всеволодович, avmelekhov@gmail.com

Относительные и абсолютные противопоказания к назначению ББ

Относительные	Абсолютные
<ul style="list-style-type: none"> • Бронхиальная обструкция и подозрение на БА • Брадикардия (ЧСС <60 в 1 мин) • Низкое АД (САД 85–100 мм рт. ст.) • Плохая переносимость начальных дозировок или наличие подобных реакций в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> • БА • Тяжелая стойкая бронхиальная обструкция • Клинически значимая брадикардия (ЧСС <48 в 1 мин) • АВ- и СА-блокада высоких степеней (>II) • Артериальная гипотония (АД 85/60–65 мм рт. ст.) • Тяжелый облитерирующий эндартериит
<p>Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, АВ – атриовентрикулярная, СА – синоатриальная.</p>	

особых подгрупп ББ, которые были бы лишены основных побочных эффектов. Одними из первых были разработаны ББ с внутренней симпатомиметической активностью. Эти препараты оказывают на адренорецепторы не только угнетающее, но и стимулирующее действие. Благодаря этому они не снижают симпатический тонус в покое, но блокируют избыточное действие симпатических стимулов при физической нагрузке. Предполагалось, что это позволит избежать многих неблагоприятных побочных эффектов. Однако в рандомизированных клинических исследованиях новая группа ББ не доказала своих преимуществ над остальными ББ, в частности относительно влияния на сердечно-сосудистую смертность. Возможно, это связано с их недостаточным отрицательным хронотропным действием [2].

Большим шагом вперед стало создание так называемых селективных ББ, обладающих большим сродством к β_1 -адренорецепторам, расположенным преимущественно в миокарде. За счет этого они в меньшей степени влияют на тонус гладкой мускулатуры бронхов и не увеличивают периферическое сосудистое сопротивление (данные эффекты в основном реализуются через блокаду β_2 -адренорецепторов), что позволило значительно снизить риск развития побочных эффектов.

Чем выше степень селективности ББ, тем избирательнее происходит блокада рецепторов, следовательно, выраженность побочных эффектов уменьшается. Внутри группы селективных ББ степень сродства к β_1 -адренорецепторам неодинакова. Наиболее селективными среди них являются бисопролол, бетаксоллол и небиволол [3]. Последний обладает специфической способностью модулировать синтез эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота), что определяет его вазодилатирующие свойства.

В настоящее время эталоном селективных ББ является бисопролол (Конкор). Доказана его высокая эффективность при всех формах ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, **острый инфаркт миокарда** (ОИМ)), АГ, ХСН, тахиаритмиях [4].

Несмотря на то что появление селективных ББ позволило сузить круг противопоказаний для назначения препаратов данной группы, многие клиницисты до сих пор опасаются назначать ББ пациентам с обструктивными заболеваниями органов дыхания (БА, хроническим обструктивным бронхитом, эмфиземой легких, бронхиолитом). Надо отметить, что обструкция при БА возникает из-за спазма гладкой мускулатуры бронхов вследствие аллергического воспаления. Это принципиально отличает патогенез заболевания от такового **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ), при которой основными механиз-

мами развития обструкции помимо спазма являются гиперсекреция слизи и фиброз стенки бронхов из-за хронического воздействия поллютантов. Именно поэтому на сегодняшний день БА служит абсолютным противопоказанием для назначения ББ (развитие выраженного бронхоспазма возможно даже при применении низких доз), а ХОБЛ – лишь относительным (достижение терапевтического эффекта возможно при правильном использовании без существенного риска усугубить бронхиальную обструкцию).

Применение ББ при БА

По понятным причинам в последние десятилетия исследования, в которых изучались бы эффективность и безопасность применения селективных ББ у больных БА, не проводились. Интересны данные небольшого исследования, проведенного в начале “эры β-блокаторов” в 1978 г. [5]. Р.В. Decalmer et al. предприняли попытку изучить действие ББ при БА у 10 пациентов. Они использовали 3 кардиоселективных ББ – атенолол (100 мг), метопролол (100 мг), ацебутолол (300 мг) и 4 неселективных ББ – пропранолол (100 мг), окспренолол (100 мг), пиндолол (5 мг) и тимолол (10 мг). Было выявлено, что все лекарственные препараты, кроме пиндолола, достоверно уменьшали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и препятствовали возрастанию ЧСС после ингаляции 1500 мкг изопrenalина. При этом все препараты вызывали уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), кроме атенолола, который в этом отношении не отличался достоверно от плацебо. Кроме того, все неселективные ББ полностью блокировали бронходилатирующий эффект изопrenalина, селективные ББ блокировали его в меньшей степени, при этом наиболее селективный – атенолол – не влиял на эффективность β-агониста (достоверно не отличался от плацебо) [5].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных БА наиболее селективный ББ – атенолол – не вызывает значимого снижения $ОФВ_1$ и не препятствует бронходилатирующему эффекту изопrenalина, обеспечивая необходимый контроль ЧСС. Важно отметить, что в настоящее время существуют препараты, значительно превосходящие атенолол по степени селективности.

В 1986 г. исследовали свойства биспролола в сравнении с атенололом и плацебо у 12 пациентов с АГ и БА [6]. Атенолол (100 мг) и биспролол (10 и 20 мг) достоверно уменьшали ЧСС, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) через 2 ч после приема. Во всех группах больных наблюдалось незначительное снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Однако только биспролол в обеих дозах достоверно не увеличивал сопротивление дыхательных путей. При этом во всех трех группах после ингаляции салбутамола сопротивление дыхательных путей достоверно уменьшалось, а показатели ФВД достоверно улучшались (ЧСС и АД оставались стабильными) [6]. Таким образом, была продемонстрирована клиническая значимость большей селективности биспролола.

Применение ББ при ХОБЛ

Другим заболеванием, ограничивающим применение ББ, является ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких, развившаяся вследствие длительного курения, часто встречается у кардиологических пациентов, поскольку курение является мощнейшим фактором риска развития АГ и ИБС. Хроническая обструктивная болезнь легких считается относительным противопоказанием к назначению ББ из-за опасений, что их прием приведет к нарастанию бронхиальной обструкции и клинических проявлений заболевания. К сожалению, практикующие врачи часто не учитывают

благоприятное влияние ББ на прогноз у таких пациентов. В связи с этим был проведен ряд исследований, посвященных безопасности назначения ББ у больных ХОБЛ.

В 1988 г. было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором сравнивалось влияние селективного ББ бисопролола и ацебутолола (ББ с внутренней симпатомиметической активностью) на бронхиальную проходимость у курящих пациентов с ХОБЛ [7]. В группе из 9 пациентов исследовалось изменение бронхиальной проходимости при ингаляции сальбутамола через 3 ч после применения лекарственного препарата (бисопролол 10 мг, ацебутолол 400 мг или плацебо). Были выявлены статистически значимые различия между всеми тремя группами больных. Ацебутолол уменьшал бронходилатирующий эффект сальбутамола, тогда как, несмотря на применение бисопролола в дозе 10 мг, ингаляция сальбутамола улучшала бронхиальную проходимость в той же степени, что и у пациентов, не получавших ББ [7]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что бисопролол не влияет на вазодилатирующий эффект ингаляционных β -агонистов у пациентов с ХОБЛ.

Преимущество бисопролола над атенололом у больных ХОБЛ было доказано в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании P. Dorow et al. в 1986 г. [8]. Было отобрано 12 пациентов с ХОБЛ (без астматических проявлений) и стабильной стенокардией, которые получали атенолол (100 мг) или бисопролол (20 мг). В обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение ЧСС, хотя в отдельных случаях в группе бисопролола уменьшение ЧСС было более значимым. В группе атенолола отмечалось значительное увеличение сопротивления дыхательных путей, в то время как в группе бисопролола этот показатель оставался без изменений [8].

Таким образом, высокая кардиоселективность ББ сопряжена с практически полным отсутствием влияния препарата на то-

нус гладкой мускулатуры бронхов, а значит, риск развития бронхоконстрикции сводится к минимуму.

Опасения при назначении ББ больным ХОБЛ также нередко связаны с распространенной убежденностью врачей в том, что при увеличении дозы селективность ББ уменьшается. Однако в случае бисопролола при среднетерапевтических дозах 5–10 мг блокируется 70–85% β_1 -адренорецепторов, при этом практически не отмечается блокада β_2 -адренорецепторов, что обуславливает клинические особенности его действия [9].

Одним из основных показаний для назначения ББ является ОИМ. В последних рекомендациях ВНОК отмечена целесообразность раннего назначения ББ при ОИМ при отсутствии противопоказаний [10]. Хроническая обструктивная болезнь легких в качестве сопутствующего заболевания нередко служит причиной отказа от назначения ББ, что во многих случаях может отрицательно влиять на прогноз заболевания.

С.Н. Терещенко и соавт. обследовали 30 пациентов с ОИМ и ХОБЛ [11]. При лечении бисопрололом у большинства пациентов отмечено его благотворное влияние на течение заболевания: отсутствие ранней постинфарктной стенокардии, нарастания сердечной недостаточности, рецидивов инфаркта миокарда. Препарат пришлось отменить только у двух пациентов в связи с обострением хронического обструктивного бронхита на фоне сопутствующей пневмонии и ухудшения трахеобронхиальной проходимости. Исходно нарушения трахеобронхиальной проходимости имелись у всех пациентов. В процессе терапии бисопрололом отмечено незначительное, статистически недостоверное увеличение жизненной емкости легких. Остальные показатели ФВД практически не изменились. Следует особо подчеркнуть, что при лече-

нии бисопрололом ухудшения бронхиальной проходимости не наблюдалось [11].

Говоря об эффективности селективных ББ, нельзя не упомянуть о фармакоэкономических аспектах. В настоящее время на фармацевтическом рынке можно встретить один и тот же препарат под разными торговыми названиями. Необходимо помнить, что, к сожалению, эффективность и безопасность оригинального и генерического препаратов нередко различаются. В исследовании Н.Ю. Григорьевой и соавт. было выявлено, что в отличие от оригинального бисопролола (Конкор) его генерик (Бипрол) вызвал значительное снижение ОФВ₁ у всех пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ через 12 нед лечения [12].

Применение ББ у курящих пациентов

Регулярное воздействие сигаретного дыма на слизистую бронхов приводит к хроническому воспалению, гиперпродукции слизи, отеку и деформации бронхиальной стенки, что способствует формированию бронхиальной обструкции даже в тех случаях, когда клиническая картина ХОБЛ полностью не формируется и соответствующий диагноз не устанавливается. Кроме того, никотин и другие биологически активные вещества, содержащиеся в сигаретном дыме, всасываются в кровь и оказывают различные неблагоприятные биохимические и метаболические эффекты, в том числе вызывают увеличение ЧСС, АД и уровня гликемии. Эти эффекты реализуются в том числе и через симпатoadреналовую систему и адренорецепторы.

В исследовании Р.Е. Cruyer et al. (10 пациентов) выявлено, что курение достоверно повышает концентрацию в плазме адреналина и норадреналина. Также было показано, что стимулированное курением увеличение ЧСС, АД, концентрации глюкозы и отношения лактат/пируват в плазме можно было предотвратить с помощью блокато-

ров адренорецепторов [13]. Результаты исследования позволили предположить, что использование ББ у курильщиков может положительно влиять на гемодинамику и метаболический статус.

Всё это делает курение мощнейшим фактором риска развития ССЗ и создает предпосылки для более детального изучения возможностей и тактики применения ББ у курильщиков.

Изучению гемодинамики у курящих пациентов с ИБС посвящено исследование К. Fox et al. [14]. В группу наблюдения было включено 10 пациентов со стабильной стенокардией, которые курили не менее 10 сигарет в сутки. Пациенты были разбиты на 4 группы: курильщики, принимающие пропранолол (380 мг/сут); курильщики, не принимающие пропранолол; некурящие, принимающие пропранолол; некурящие, не принимающие пропранолол. Исследование продолжалось 7 дней. Результаты его свидетельствуют о том, что у курильщиков были достоверно выше ЧСС, АД, а также наблюдалось большее количество эпизодов депрессии сегмента ST. Негативный эффект курения не полностью нивелировался приемом ББ [14]. Фактически, частота ангинозных приступов у курящих пациентов, принимающих пропранолол, была такой же, как и у некурящих пациентов, не принимающих пропранолол (рис. 1).

Таким образом, курение в значительной степени снижает эффективность антиишемического лечения ББ, по крайней мере в случае применения неселективного ББ.

В крупном исследовании, включавшем 17354 пациента, изучалось влияние медикаментозной терапии АГ на частоту развития сердечно-сосудистых событий у курильщиков и некурящих пациентов [15]. В качестве лекарственной терапии в трех группах использовались бендрофлуазид (тиазидный диуретик), пропранолол и плацебо. Выявлено, что частота инсультов (конечной точки, напрямую связанной с эффективнос-

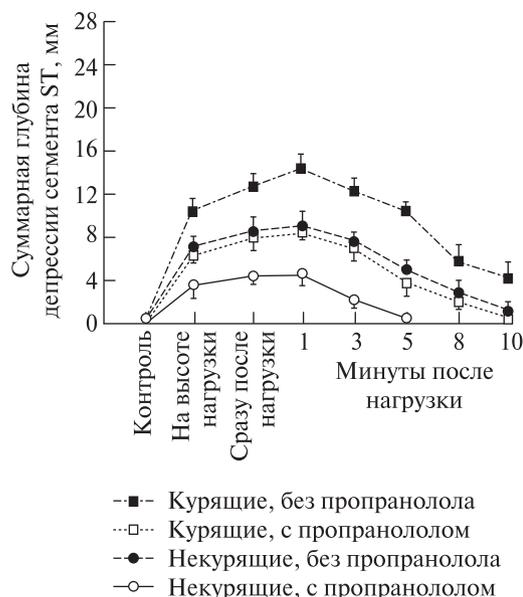


Рис. 1. Влияние курения на развитие ангинозных приступов и антиишемический эффект пропранолола. $p < 0,01$ – достоверность различий между группами курящих, получающих и не получающих пропранолол; между группами некурящих, получающих и не получающих пропранолол.

тью контроля АД) на фоне лечения бендрофлуазидом снизилась и в группе курильщиков, и у некурящих пациентов, тогда как терапия пропранололом была эффективна только среди некурящих (рис. 2). У курильщиков количество инсультов, напротив, возросло, что свидетельствует, вероятно, о недостаточной гипотензивной активности неселективного ББ у таких пациентов. Схожая тенденция наблюдалась и в отношении развития коронарных событий: у некурящих пропранолол предотвращал их более эффективно, чем диуретик, а у курящих частота конечной точки была выше, несмотря на прием ББ [15].

Очевидно, что применение неселективного пропранолола у курильщиков неспособно улучшить прогноз в отношении ССЗ. В отличие от неселективных ББ селективные сохраняют свои благоприятные

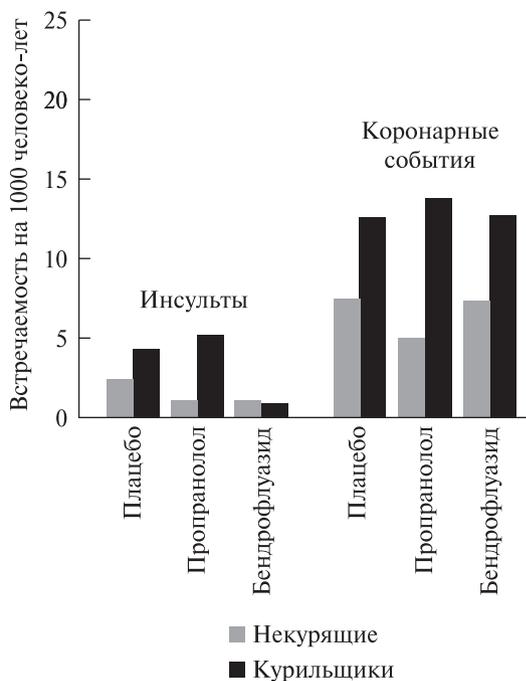


Рис. 2. Различия в частоте развития сердечно-сосудистых событий у курящих и некурящих мужчин на фоне терапии ББ и тиазидным диуретиком.

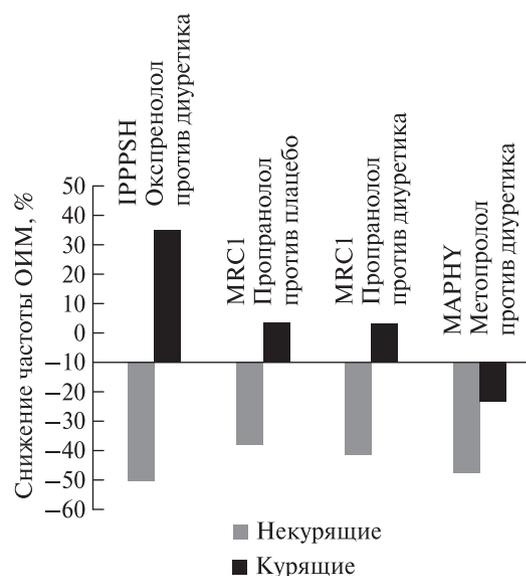


Рис. 3. Влияние ББ на частоту развития ОИМ у курильщиков и некурящих в различных исследованиях.

эффекты у курящих пациентов. Так, применение метопролола у курильщиков позволило уменьшить частоту развития инфаркта миокарда, тогда как неселективные ББ (пропранолол, окспренолол) увеличивали частоту острых коронарных событий (рис. 3) [16].

Преимущество высокой селективности ББ у курящих пациентов было также подтверждено в исследовании F.R. Bühler et al., в котором рассматривалась эффективность бисопролола в сравнении с ателололом в качестве гипотензивного препарата у 107 пациентов [17]. После 8 нед лечения с индивидуальным титрованием дозы препарата в группе бисопролола было выявлено небольшое, но статистически значимое превосходство в эффективности снижения АД. Кроме того, важно отметить, что гипотензивный эффект бисопролола был выше в группе курильщиков, чем в некурящей группе [17].

Хроническая сердечная недостаточность и ХОБЛ

β-блокаторы входят в основную группу препаратов для лечения ХСН [18]. Тем не менее часто при сочетании ХСН и ХОБЛ практикующие врачи не назначают ББ, опасаясь отрицательного влияния на дыхательную функцию. Однако существует достаточная доказательная база безопасности применения селективных ББ в таких случаях.

В частности, при сравнении эффекта длительного приема неселективного ББ карведилола и селективного ББ бисопролола (Конкора) на дыхательную функцию у пациентов с ХСН было установлено, что карведилол имеет большее негативное влияние на вентиляцию, чем бисопролол [19]. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду в группе карведилола достоверно снизился, однако клиническая значимость этих изменений была невелика. Лечение бисопрололом не привело к зна-

чимому изменению параметров биомеханики дыхания.

Положительное влияние бисопролола на функцию легких у пациентов с ХСН было выявлено и в двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании P. Agostoni et al. В нем в отличие от предыдущего исследования изучалась диффузионная способность легких [20]. Диффузия монооксида углерода и пиковое потребление кислорода после 2 мес лечения были достоверно выше в группе бисопролола, чем в группе карведилола [20].

Одним из проявлений застоя крови по большому кругу кровообращения при ХСН является отек слизистой бронхов. Это может усугубить течение имеющейся у пациента ХОБЛ или симулировать ее наличие из-за появления сухих хрипов при аускультации легких. В этом случае важно провести дифференциальную диагностику, в том числе и для решения вопроса о назначении ББ.

β-блокаторы являются основой лечения почти всех ССЗ. В настоящее время появление высокоселективных ББ, таких как бисопролол (Конкор), практически не влияющих на функцию легких, позволяет назначать ББ, не опасаясь неблагоприятных побочных эффектов, и тем самым улучшать прогноз. Это было подтверждено в ретроспективном когортном исследовании P.M. Short et al. [21]. Были проанализированы истории болезни 5977 пациентов с ХОБЛ и ССЗ, часть из которых получали ББ. Средний срок наблюдения составил около 4 лет. Выявлено, что смертность от всех причин была на 22% ниже в группе пациентов, получавших ББ на фоне базисной терапии ингаляционными бронходилататорами; в 88% случаев применявшиеся ББ были кардиоселективными. Кроме того, отмечен положительный эффект длительной терапии ББ на частоту развития обострений ХОБЛ. Было высказано предположение, что хроническая блокада β-адрено-

рецепторов может улучшить эффективность β -агонистов, которая в противном случае обычно уменьшается со временем в связи с сенсбилизацией рецепторов [21].

Это объясняет проведение исследования V.J. Lipworth и P.A. Williamson, в котором длительная терапия ББ рассматривается как возможный новый подход к лечению БА, поскольку она может повысить эффективность ингаляционных бронходилататоров. Больным БА средней тяжести проводилась терапия надололом. Несмотря на определенное ухудшение дыхательной функции в начале приема ББ, все пациенты смогли продолжить их прием, и через 28 дней у 80% пациентов было отмечено уменьшение частоты и выраженности приступов [22].

Отношение специалистов к ББ уже менялось на диаметрально противоположное. В лечении ХСН они из абсолютно противопоказанных препаратов стали средствами основной группы. Конечно, на сегодняшний день говорить о необходимости применения ББ у пациентов с БА нельзя — для этого нет достаточной доказательной базы. Однако совершенно ясно, что использование кардиоселективных препаратов и правильный подход к титрованию дозы позволяют успешно преодолеть относительные противопоказания к их применению и безопасно лечить пациентов с другими бронхообструктивными заболеваниями.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

β -Blockers and Bronchial Obstruction: New Approach

A.V. Melekhov and E.E. Ryazantseva

β -blockers are widely used for the treatment of cardiovascular diseases. Until recently side effects have restricted the administration of β -blockers. However new β -blockers have far less side effects. For example, selective β -blocker bisoprolol (Concor) can be used in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: β -blockers, bisoprolol, Concor, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РНИМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 8 раз в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211.