

А.А. Дзизинский, Ю.Н. Краснова

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХООБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Институт усовершенствования врачей (Иркутск)

*Бета-блокаторы снижают риск сердечно-сосудистой смертности у больных артериальной гипертензией и ИБС и относятся к базисным препаратам для лечения данной патологии. Одним из ограничений назначения бета-блокаторов, с учетом их возможного бронхоконстриктивного действия, является сопутствующая бронхообструктивная патология. Клинически значимое отрицательное действие бета-адреноблокаторов на функцию внешнего дыхания верно лишь для неселективных или мало селективных препаратов. Современные высоко селективные бета-адреноблокаторы редко вызывают клинически значимое влияние на бронхиальную проходимость. Противопоказаниями к назначению бета-адреноблокаторов у больных хроническими обструктивными заболеваниями являются тяжелая бронхиальная астма и обострения бронхиальной астмы; тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ со снижением ОФВ<sub>1</sub> менее 50 % от должных значений; неконтролируемое течение бронхиальной астмы.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бета-адреноблокаторы, бронхиальная обструкция, бронхиальная астма

## USAGE POSSIBILITIES OF BETA-BLOCKERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND BRONCHOOBSTRUCTIVE PATHOLOGY

A.A. Dzizinsky, Ju.N. Krasnova

Institute of Physicians' Training, Irkutsk

*Beta-blockers reduce risk of cardiovascular mortality in patients with an arterial hypertension and IHD and concern to basic drugs for treatment of the given pathology. One of restrictions of beta-blockers appointment, in view of their probable bronchoconstriction actions, is accompanying bronchoobstructive pathology. Clinically significant negative beta-adrenergic blocker action on ventilatory function is correct only for nonselective or few cardioselective drugs. Modern highly cardioselective beta-blockers seldom cause clinically significant influence on respiratory function. Contra-indications to beta-blockers appointment at sick of chronic obstructive pulmonary diseases are a severe bronchial asthma and exacerbation of a bronchial asthma; severe and very severe COPD with decrease FEV<sub>1</sub> less than 50 % of predicted and non-control current of bronchial asthma.*

**Key words:** chronic obstructive lung disease, beta-blockers, bronchial obstruction, bronchial asthma

Бета-адреноблокаторы являются базисными препаратами первого ряда в лечении таких широко распространенных и тяжелых заболеваний как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

В настоящее время в кардиологии, как и в других разделах клинической медицины при оценке эффективности и безопасности лекарственных средств, принято ориентироваться на данные так называемой «доказательной медицины». Доказательная медицина основывается на результатах контролируемых, рандомизированных, двойных слепых исследований, в которых изучалось влияние того или иного вида лечения на «конечные точки», под которыми понимают смертность и частоту серьезных осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и др.).

По протоколам «доказательной медицины» установлено, что бета-адреноблокаторы не только улучшают клиническое течение и качество жизни у больных ИБС и артериальной гипертензией, но и существенно влияют на прогноз у них, досто-

верно снижая (на 30–40 %) риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Однако, бета-адреноблокаторы абсолютно необходимые этим категориям больных, назначаются до сих пор редко. Одной из причин этого является укоренившееся представление о частых побочных эффектах, вызываемых бета-адреноблокаторами. Особенно это относится к некоторым группам больных с сопутствующей патологией, которые входят в перечень противопоказаний для назначения бета-адреноблокаторов. Одним из возможных побочных действий бета-адреноблокаторов является их способность снижать бронхиальную проходимость и вызывать бронхоспазм, особенно у лиц, страдающих бронхообструктивными заболеваниями легких (табл. 1). Бронхоспазм, индуцированный бета-адреноблокаторами, обусловлен блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов, опосредующих их бронходилатацию.

Обладая общим для всех бета-адреноблокаторов свойством обратимо блокировать  $\beta$ -адренорецепторы, эти препараты имеют существенные

Таблица 1

**Действие различных  $\beta$ -блокаторов на бронхиальную проходимость у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких**

Препараты	Действие на бронхиальную проходимость	Бронходилатация в ответ на $\beta_2$ -агонисты
Неселективные $\beta$ -блокаторы	↓↓↓	↓↓↓
$\beta_1$ -селективные адrenoблокаторы	↓	0/↓
Неселективные $\beta$ -блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью	↓↓	↓↓
$\beta_1$ -селективные адrenoблокаторы с незначительной $\beta_2$ -активностью	0/↓	0/↓

**Примечание:** ↓ – незначительное снижение; ↓↓ – снижение средней степени; ↓↓↓ – выраженное снижение; 0 – отсутствие изменений (M. Cazzola et al. Chest, 2002; 121: 230–241).

внутригрупповые отличия, что позволяет разделить их на 2 подгруппы (поколения): селективные и неселективные.

Бета-адренорецепторы располагаются во всех органах и тканях, однако обычно в том или ином органе один из двух типов  $\beta$ -адренорецепторов преобладает. Так в сердце преобладают  $\beta_1$ -адренорецепторы (до 80 %), в бронхах и периферических артериях –  $\beta_2$ -адренорецепторы. Часть бета-адреноблокаторов действуют в одинаковой степени на оба типа бета-адренорецепторов, они называются неселективными. Другие бета-адреноблокаторы действуют в большей степени на  $\beta_1$ -адренорецепторы, они называются селективными, а из-за преимущественного действия на сердце – кардиоселективными. Селективность бета-адреноблокаторов выражена в различной степени, однако почти всегда уменьшается или даже исчезает с увеличением дозы. По степени селективности бета-адреноблокаторы можно распределить в следующем порядке: небиволол, бисопролол, атенолол, бетаксол, метопролол (1:288, 1:75, 1:35, 1:35, 1:20 соответственно).

Некоторые бета-адреноблокаторы, входящие как в селективные, так и неселективные подгруппы, дополнительно обладают вазодилатирующими свойствами. Это достигается за счет наличия  $\alpha_1$ -адреноблокирующей (карведилол, лабетолол) или  $\beta_2$ -стимулирующей активности (целипролол), либо способности стимулировать синтез в эндотелии оксид азота (небиволол). Еще одно свойство, определяющее эффективность и переносимость бета-адреноблокаторов – наличие собственной симпатомиметической активности. Это значит, что некоторые бета-адреноблокаторы способны одновременно быть агонистами  $\beta$ -адренорецепторов. Ранее это свойство бета-адреноблокаторов рассматривалось как полезное, поскольку считали, что оно позволит уменьшить депрессивное влияние бета-адреноблокаторов на сердечно-сосудистую смертность, и таким препаратом прогнозировали большое будущее. Однако в последующих клинических испытаниях было показано, что наличие собственной симпатомиметической активности снижало эффективность влияния бета-адреноблокаторов на прогноз больных артериальной

гипертензией и ИБС и в настоящее время эти препараты используются редко. В зависимости от растворимости в жирах или воде бета-адреноблокаторы подразделяют на липофильные и гидрофильные. Способность бета-адреноблокаторов растворяться в жирах ранее связывалась с их эффективностью и способностью вызывать побочные эффекты, в первую очередь со стороны центральной нервной системы. Однако последние исследования, в частности, мета-анализ 35 000 больных, получавших бета-адреноблокаторы после инфаркта миокарда, не обнаружили никакой зависимости между их липофильностью и побочными действиями. Существенное значение для эффективности и безопасности лечения больных артериальной гипертензией и ИБС имеет дозовый режим для бета-адреноблокаторов с учетом их продолжительности действия.

Наличие у больных артериальной гипертензией и ИБС бронхообструктивных заболеваний резко ограничивает применение бета-адреноблокаторов в связи с их неблагоприятным влиянием на параметры функции внешнего дыхания. Впервые неблагоприятное действие неселективного бета-адреноблокатора пропранолола на вентиляцию легких у больных бронхиальной астмой было сообщено вскоре после начала использования бета-адреноблокаторов в лечении ИБС [9]. Подобные побочные действия бета-адреноблокаторов, включая бронхоспазм, наблюдались многими клиницистами, что привело к общепринятому заключению не использовать эти препараты у больных артериальной гипертензией и ИБС с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями легких. Следует заметить, что это мнение основывалось на случаях лечения больных высокими дозами неселективных бета-адреноблокаторов.

Укоренившееся и постоянно поддерживаемое в сознании врачей представление о потенциально частых побочных эффектах, вызываемых бета-адреноблокаторами, лишает многих больных артериальной гипертензией и ИБС этих базисных, прогностически значимых для жизни лекарственных средств. Анализ частоты назначения бета-адреноблокаторов для лечения основных сердечно-со-

судистых заболеваний показал, что в России они назначаются значительно реже, чем это требуется: у больных артериальной гипертензией — только в 9–10 % случаев; у больных ХСН — 14–15 % случаев; у больных, перенесших инфаркт миокарда — в 66 % случаев [1]. Еще реже эти препараты назначаются у кардиологических больных с сопутствующей легочной патологией (бронхиальная астма, ХОБЛ).

В то же время установлено, что назначение бета-адреноблокаторов больным, перенесшим инфаркт миокарда и имеющим ХОБЛ, снижает риск смерти этих больных на 40 % по сравнению с аналогичной группой, не получавших бета-адреноблокаторы из-за хронического обструктивного процесса легких [8]. Подобные результаты получены и в других исследованиях. В группе больных, перенесших инфаркт миокарда (46 000 пациентов), страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, лечение бета-адреноблокаторами способствовало достоверному снижению на 35 % общей смертности по сравнению с теми больными, которые не получали бета-адреноблокаторы [7]. Мета-анализ исследований, посвященных эффективности бета-адреноблокаторов у пожилых больных (средний возраст 74,9 лет), перенесших инфаркт миокарда и страдающих ХОБЛ или бронхиальной астмой (54 962 пациента), выявили достоверное снижение годичной смертности без госпитализации больных по поводу обострения астмы или ХОБЛ у пациентов со средней степенью тяжести бронхиальной астмы или ХОБЛ [5]. У больных с тяжелой бронхиальной астмой или ХОБЛ выживаемость не снижалась.

Первоначальные взгляды на показания и противопоказания для бета-адреноблокаторов у больных с сопутствующими легочными заболеваниями складывались на наблюдениях лечения больных высокими дозами неселективных препаратов. В то же время уже в первых работах, посвященных эффективности и безопасности бета-адреноблокаторов у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, было установлено, что применение селективных бета-адреноблокаторов даже в высоких дозах по сравнению со средними дозами неселективных препаратов приводит к меньшему снижению объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [2, 4, 6, 11]. Это подтвердилось и в работах последнего времени, где оценивалась эффективность и безопасность селективных бета-адреноблокаторов (метопролола CR/XL) у больных ИБС и ХОБЛ. При достижении даже высоких доз препарата не было выявлено изменений ОФВ<sub>1</sub>, учащения приступов бронхоспазма или одышки.

Обзор литературы за 1972–2000 гг., посвященный лечению артериальной гипертензии у больных с сопутствующими заболеваниями легких (бронхиальная астма и ХОБЛ) представили Dart et al. [10]. Эффективность и безопасность селективных (атенолол, метопролол, бисопролол и целипролол) и неселективных бета-адреноблокаторов

(пропранолол, окспренолол, тимолол, пиндолол) изучалась у 304 больных (26 публикаций). В 6 из них проводилась сравнительная оценка селективных и неселективных бета-адреноблокаторов. Кроме клинической симптоматики оценивалась также показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, функциональные пробы). Результаты этого анализа позволяют считать, что кардиоселективные бета-адреноблокаторы меньше влияют на клинико-функциональные характеристики у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Наименьшее влияние на функцию внешнего дыхания у больных оказывали такие высоко-селективные бета-адреноблокаторы, как бисопролол и целипролол.

Заслуживает внимания еще один мета-анализ 19 однородных, рандомизированных, слепых, контролируемых исследований (267 пациентов) об эффективности и безопасности кардиоселективных бета-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией и ИБС с сопутствующей ХОБЛ [3]. В работах использовались такие селективные бета-адреноблокаторы как атенолол, метопролол, бисопролол, целипролол и ацебуталол. В 11-ти исследованиях бета-адреноблокаторы применялись однократно (141 пациент), в 8 исследованиях (226 пациентов) — в течение периода от 2 дней до 12 недель. Однократный прием бета-адреноблокаторов не влиял на респираторную симптоматику и ОФВ<sub>1</sub>. При курсовом лечении изменений ОФВ<sub>1</sub> и клинических симптомов по сравнению с плацебо не было. Только в 1 случае в группе леченных бета-адреноблокаторами и в 1 случае плацебо (1,1 %) отмечалось увеличение респираторной симптоматики. Бронходилатационная проба после приема бета-адреноблокаторов не отличалась в группах (леченная — плацебо). В этих исследованиях дозы бета-адреноблокаторов колебались от терапевтических до максимальных, которые обычно не назначаются в начале лечения. Например, однократные дозы метопролола и атенолола колебались от 50 до 200 мг без видимого эффекта на функцию внешнего дыхания. Обычно начальная доза для этих препаратов составляет 25 мг с последующим титрованием до необходимой. В анализируемых исследованиях использовались бета-адреноблокаторы, обладающие (ацебуталол и целипролол) и не обладающие (атенолол, метопролол) симпатомиметической активностью. Препараты, обладающие симпатомиметической активностью, имели несколько меньший кардиоваскулярный эффект, но не отличались от бета-адреноблокаторов, не обладающих симпатомиметической активностью в действии на ОФВ<sub>1</sub>. Авторы мета-анализа заключают, что селективные бета-адреноблокаторы могут назначаться больным ХОБЛ даже в случаях наличия обратимого бронхиального компонента или исходной тяжелой обструкции. Однако это надо делать с осторожностью и не назначать бета-адреноблокаторы в период обострения ХОБЛ.

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют сделать несколько заключений и рекомендаций.

Клинически значимое отрицательное действие бета-адреноблокаторов на функцию внешнего дыхания верно лишь для неселективных или мало селективных препаратов. Современные высоко селективные бета-адреноблокаторы редко вызывают клинически значимое влияние на бронхиальную проходимость.

Учитывая способность бета-адреноблокаторов снижать смертность у основных групп кардиологических больных (артериальная гипертензия, ИБС, ХСН), видимо необходимо обсудить и пересмотреть традиционные абсолютные и относительные противопоказания для этой группы препаратов. Это, в первую очередь, относится к тем кардиологическим больным, которые имеют часто встречающиеся сопутствующие бронхообструктивные заболевания легких (бронхиальная астма, ХОБЛ). Общее заключение для этой категории больных состоит в том, что в случаях, где можно обойтись без бета-адреноблокаторов, не следует их назначать. Однако в отдельных ситуациях у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей ХОБЛ они могут с осторожностью использоваться. К примеру, это могут быть больные с тяжелой артериальной гипертензией и высоким риском осложнений и смертности, лечение которых другими классами гипотензивных средств не дает необходимого эффекта. Это относится и к больным с тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда, которым по ряду обстоятельств не может быть проведена реваскуляризация миокарда (ангиопластика или аортокоронарное шунтирование). Во всех случаях сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с ХОБЛ необходимо у каждого конкретного больного оценить соотношение пользы и риска (положительные результаты превышают риск побочных действий) и после этого принимать решение о назначении бета-адреноблокаторов.

Противопоказаниями к назначению бета-адреноблокаторов у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких являются:

- тяжелая бронхиальная астма и обострения бронхиальной астмы;
- тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ со снижением ОФВ<sub>1</sub> менее 50 % от должных значений;
- неконтролируемое течение бронхиальной астмы.

В тех ситуациях, когда принято решение о назначении бета-адреноблокаторов препаратами выбора должны быть высокоселективные (небиволол, бисопролол), которые в контролируемых исследованиях снижали осложнения и смертность у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выбранный препарат должен назначаться только перорально и на фоне адекватного контроля за течением бронхиальной астмы и ХОБЛ. Для длительной терапии бронхиальной астмы рекомендована комбинированная терапия ингаляционными глю-

кортикостероидами (в дозах, соответствующих тяжести бронхиальной астмы) и пролонгированными бронхолитиками, для ХОБЛ среднетяжелого течения — монотерапия пролонгированными бронхолитиками, а тяжелого и крайне тяжелого течения — бронхолитики в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. Лечение бета-адреноблокаторами начинать с малых доз, постепенно увеличивая до необходимых. В течение всего периода приема бета-адреноблокаторов должен быть обеспечен регулярный контроль за клиническим течением бронхообструктивных заболеваний и функциональными показателями бронхиальной проходимости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Тер. арх. — 2003. — № 8. — С. 5—11.
2. Braat M.C. Quantification of metoprolol  $\beta_2$ -adrenoceptor antagonist in asthmatic patients by pharmacokinetic pharmacodynamic modeling / M.C. Braat, R.E. Jonkers, C.J. van Boxtel // *Pulm. Pharmacol.* — 1992. — N 5. — P. 31—38.
3. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / S.R. Salpeter, T.M. Ormiston, E.E. Salpeter et al. // *Respir. Med.* — 2003. — N 97. — P. 1094—1101.
4. Celiprolol, atenolol and propranolol: a comparison of pulmonary effects in asthmatic patients / H.D. Doshan, R.R. Rosenthal, R. Brown et al. // *J. Cardiol. Pharmacol.* — 1986. — N 8. — P. 105—108.
5. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive disease or asthma / J. Chen, M. Radford, Y. Wang et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — N 37. — P. 1950—1956.
6. Ellis M.E. Cardioselectivity of atenolol in asthmatic patients / M.E. Ellis, J.N. Sahay, S.S. Chatterjee et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1981. — N 21. — P. 173—176.
7. Gottlieb S.S. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction / S.S. Gottlieb, R.J. McCarter, R.A. Vogel // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339(8). — P. 489—497.
8. Lichtman J.H. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among elderly: results from cooperative cardiovascular project / J.H. Lichtman, H.M. Krumholz, Yun Wang // *Circulation.* — 2002. — N 3. — P. 1082—1087.
9. McNeil R.S. Effect of  $\beta$ -adrenergic blocking agent, propranolol on asthmatics // *Lancet.* — 1964. — N 2. — P. 1101—1102.
10. Treatment of systemic hypertension in patient with pulmonary disease: COPD and asthma / R.A. Dart, S. Gollub, J. Lazar et al. // *Chest.* — 2003. — N 123. — P. 222—243.
11. Wood A.J. Pharmacologic differences between  $\beta$ -blockers // *Am. Heart J.* — 1984. — N 108. — P. 1070—1077.