

# Выбор бета-адреноблокатора трудному пацієнту

В.Ю. ЛИШНЕВСКАЯ, д. мед. н., професор

/Институт геронтологии  
имени Д.Ф. Чеботарева  
НАМН Украины, Киев/

## Резюме

### Вибір бета-адреноблокатора трудному пацієнту

В.Ю. Лішневська

Однією з основних задач сучасної терапії серцево-судинної патології є зниження агресивного впливу симпатoadреналової системи на органи-мішені, що можна досягнути шляхом застосування препаратів, які блокують основні види рецепторів до катехоламінів, тобто класу блокаторів β-адренорецепторів. Метою призначення даних препаратів є зниження токсичного впливу катехоламінів на міокард. На основі аналізу даних великої кількості багатоцентрових і локальних досліджень автор обґрунтовує ефективність та необхідність призначення хворим на артеріальну гіпертензію такого класу антигіпертензивних препаратів, як блокатори β-адренорецепторів, з метою підвищення тривалості та покращення якості життя хворих із серцево-судинною патологією.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, симпатoadреналова система, терапія, блокатори β-адренорецепторів

## Summary

### Choice of Beta-Adrenoceptor Blocking Agent for Difficult Patient

V.Yu. Lishnevskaya

One of the main problems of up-to-date therapy of cardiovascular disease is to reduce the aggressive effects of sympathoadrenal system on target organs. That can be achieved by the use of drugs that block the main types of receptors for catecholamines, ie the class of beta-blockers. The purpose of the administration of these drugs is to reduce the toxic effects of catecholamines on the myocardium. The article is based on data analysis of a large number of multicenter and local studies, which prove the effectiveness and necessity for treating hypertensive patients with antihypertensive drugs of beta-adrenoreceptor blocking group, in order to improve the length and quality of life of patients with cardiovascular disease.

**Key words:** hypertension, sympathoadrenal system, therapy, beta-blockers

Стоит сразу оговориться, что название этой статьи весьма условно, поскольку «простых» пациентов в практике врача не бывает и быть не может. Каждому пришедшему на прием человеку требуется отдельное особое внимательное отношение и индивидуальный подход к выбору необходимой терапии.

И все же, говоря о сложном кардиологическом пациенте, мы, прежде всего, предполагаем наличие у него нескольких сопутствующих заболеваний, существенно ограничивающих арсенал, дозу и возможность комбинирования лекарственных средств и при этом повышающих частоту развития побочных эффектов и осложнений терапии.

Кроме того, сосудистая патология в подавляющем большинстве случаев подразумевает сосуществование нескольких нозологических единиц (например, ишемическая болезнь сердца – ИБС, артериальная гипертензия – АГ, хроническая сердечная недостаточность – ХСН) и наиболее высокую, по сравнению с другими системными заболеваниями, смертность. Поэтому пациенту, приходящему на прием к кардиологу, действительно требуется от врача не только повышенное внимание и четкое знание стандартов ведения кардиологических больных, но и глубокие системные знания в различных областях медицины, в том числе физиологии и патофизиологии.

Поэтому одним из профессиональных приоритетов врача-кардиолога должно быть изучение особенностей функционирования регуляторных механизмов, обеспечивающих деятельность сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии, в частности, симпатoadреналовой системы.

Следует напомнить, что симпатoadреналовая система (САС) – это сложная многокомпонентная система, деятельность которой направлена, в первую очередь, на обеспечение приспособительных реакций организма, особенно в экстремальных условиях нарушения гомеостаза (при стрессе), а ее физиологическое значение заключается в регуляции практически всех протекающих в организме физиологических процессов. Исполнительными органами этой системы являются нервные окончания, мозговой слой надпочечников, энтерохромаффинная ткань, а непосредственными «представителями» на местах – катехоламины – высокоэффективные физиологические вещества, выполняющие роль нейромедиаторов центральной и симпатической нервной системы. При этом локальная реализация функций САС происходит посредством воздействия катехоламинов на адренорецепторы, которые согласно классификации подразделяются на альфа и бета подтипы.

На сегодняшний день доказано, что, несмотря на крайне важную роль САС в поддержании многочисленных физиологичес-

ких функций организма, устойчивое повышение ее активности является основным патогенетическим механизмом развития и прогрессирования ИБС, АГ, сердечной недостаточности, заболеваний периферических сосудов, инфаркта, инсульта и т.д. Объясняется это выраженным токсическим влиянием избытка катехоламинов (в первую очередь, норадреналина), основными результатами которого являются:

- повышение потребности миокарда в кислороде за счет положительного инотропного и хронотропного эффекта;
- повышенное поступление и перегрузка кардиомиоцитов кальцием;
- снижение активности митохондрий;
- вазоконстрикция, развитие ишемии;
- нарушение электролитного обмена, изменение автоматизма кардиомиоцитов, повышение риска развития аритмий;
- угнетение активности антиоксидантных ферментов, активация свободнорадикального окисления, процессов воспаления;
- активация апоптоза кардиомиоцитов;
- стимуляция секреции ренина, снижение почечного кровотока, задержка жидкости вследствие повышения реабсорбции натрия, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК).

В этой связи одной из основных задач современной терапии сердечно-сосудистой патологии является снижение агрессивного воздействия САС на органы-мишени, что достигается путем использования препаратов, блокирующих основные виды рецепторов к катехоламинам.

Как известно, существуют два основных типа  $\beta$ -адренорецепторов:  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, стимуляция и блокирование которых приводит к совершенно различным физиологическим эффектам (учитывая, что на сегодняшний день нет значимых данных о клинической роли  $\beta_3$ -адренорецепторов, в данной статье им не будет уделено внимание).

Результатом блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов являются:

- замедление AV-проводимости, удлинение интервала P–Q (отрицательное дромотропное действие, полезное при тахикардиях);
- снижение возбудимости миокарда желудочков – антиаритмическое действие (отрицательное батмотропное действие, полезное при желудочковых тахикардиях с целью профилактики внезапной смерти);
- удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий – профилактика мерцания предсердий;
- уменьшение секреции ренина – торможение активности ренин-ангиотензиновой системы, что полезно при ХСН, реноваскулярной АГ и высокорениновой форме гипертонической болезни – ГБ (15–20%);
- повышение синтеза и высвобождения простаглицина – вазодилатация, снижение агрегации тромбоцитов;
- снижение высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа (ТАП 1-го типа) – повышение фибринолитической активности крови;

- торможение активности липопротеид-липазы ( $\beta_1 + \beta_2$ ), снижение расщепления триглицеридов до свободных жирных кислот; повышение уровня триглицеридов;
- торможение апоптоза, в частности, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (спасение ишемизированных кардиомиоцитов перинфарктной зоны от гибели).

Вследствие блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов развивается:

- бронхоконстрикция (бронхоспазм);
- вазоконстрикция, в том числе коронарных, почечных и печеночных сосудов ( $\beta_1 + \beta_2$ ) (повышение общего периферического сосудистого сопротивления – ОПСС, уменьшение коронарного, почечного и печеночного кровотока);
- ухудшается настроение (депрессия), возникает сонливость, бессонница, ночные кошмары, галлюцинации;
- уменьшается вход калия и магния внутрь гепатоцитов, эритроцитов и т.д. – предотвращение гипокалиемии;
- тормозится гликогенолиз и глюконеогенез (снижение высвобождения глюкозы из печени в кровь в условиях повышенной секреции адреналина в ответ на гипогликемию);
- снижается секреция инсулина, глюкагона и соматостатина;
- повышается тонус физиологических сфинктеров; усиливается перистальтика желудочно-кишечного тракта ( $\beta_1 + \beta_2$ );
- происходит торможение остеопороза (снижение риска переломов);
- снижается высвобождение тканевого активатора плазминогена – ТАП (снижение фибринолитической активности крови);
- происходит торможение мелких сокращений скелетных мышц (уменьшается тремор);
- стимулируется апоптоз (в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов – регрессия гипертрофии миокарда и мышечного слоя сосудистой стенки).

Альфа-адренорецепторы также существуют двух видов: по отношению к центральной нервной системе выделяют центральные (в основном  $\alpha_2$ -АР) и периферические  $\alpha_1$  (или постсинаптические  $\alpha_1$ -АР), найденные не только в периферических резистивных артериолах, но и в аорте, легочных и коронарных артериях.

Блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов обуславливает:

- вазодилатацию системных, почечных и мозговых артерий; уменьшение ОПСС (а значит, уменьшение посленагрузки на левый желудочек);
- предотвращение вазоконстрикции в условиях стресса и во время курения;
- снижение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек;
- повышение чувствительности тканей к инсулину, уменьшение экскреции альбуминов с мочой, торможение гликогенолиза в печени (уменьшение гликемии);
- улучшение липидного состава крови.

Очевидно, что воздействие на каждый тип адренорецепторов несет как положительные, так и отрицательные последствия, совокупность которых следует учитывать при выборе адреноблокирующего препарата.

Безусловно, основным классом представленных в миокарде рецепторов являются  $\beta_1$ -адренорецепторы, поэтому именно их

активация и, соответственно, блокада являются наиболее значимыми для профилактики и лечения заболеваний миокарда. Однако, как следует из приведенных выше данных,  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы также играют крайне важную роль в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, и их дополнительное блокирование может быть не менее, а в некоторых ситуациях – и более значимым, чем самостоятельная блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов. Тем более что результаты экспериментальных и клинических морфологических исследований показали, что в пораженном миокарде, в отличие от здорового, значение  $\alpha_1$ -адренорецепторов в формировании, в первую очередь, сосудистых реакций существенно возрастает. Это обусловлено тем, что плотность  $\alpha_1$ -адренорецепторов в сосудах эпикардальной зоны здорового миокарда достаточно велика и способна обеспечить до 40% тонуса этих сосудов. Однако в здоровом миокарде данный механизм коронарной вазоконстрикции нивелируется путем выработки эндотелием вазодилатирующих субстанций и не играет большой роли в регуляции объема коронарного кровотока. В то же время, в условиях прогрессирующей патологии, одним из основных механизмов которой является эндотелиальная дисфункция, выработка эндотелиальных вазодилатирующих субстанций существенно снижается и не может противостоять избыточной активации  $\alpha$ -адренорецепторов. Кроме того, плотность  $\alpha_1$ -адренорецепторов в поврежденном миокарде возрастает еще почти на 20%, что создает дополнительные предпосылки к развитию ишемии эпикардальных слоев миокарда.

Не менее важна роль  $\alpha_1$ -АР в регулировании коронарной микроциркуляции. Показано, что при инфаркте миокарда применение фентоламина и урапидила во время ангиопластики сопровождалось улучшением кровотока в инфаркт-связанной артерии и более значимым восстановлением функции пораженного участка миокарда, что указывало на периферическую вазоконстрикцию, опосредованную  $\alpha_1$ -АР на уровне микроциркуляции.

Кроме того, блокада  $\alpha_1$ -АР ведет к повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижению уровня триглицеридов (ТГ). Это подтверждено в клинических исследованиях: прием празозина сопровождался снижением уровня ТГ почти на 20%, доксазозин вызывал небольшое, но достоверное повышение уровня общего холестерина и ЛПВП, снижал уровни ТГ и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов, наряду с общеизвестными негативными реакциями (бронхоспазм, отрицательное влияние на углеводный обмен), имеет также целый ряд положительных свойств – уменьшение неврологической симптоматики (тремора), остеопороза. Рядом важных позитивных эффектов обладает одновременно блокада  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ - либо  $\beta_1$ - и  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

Таким образом, путем регулирования активности различных звеньев САС можно существенно модифицировать деятельность сердечно-сосудистой системы, что особенно важно в условиях развивающейся патологии.

Однако основным типом миокардиальных адренорецепторов являются  $\beta_1$ -адренорецепторы, поэтому основным классом препаратов, цель назначения которых – уменьшение токсического влияния катехоламинов на миокард, являются блокаторы

$\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -адреноблокаторы). Правомерность такого подхода доказана огромным количеством многоцентровых и локальных исследований, свидетельствующих, что системное регулярное применение  $\beta$ -адреноблокаторов приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности более чем на 30%.

В клинической практике  $\beta$ -адреноблокаторы применяются уже почти 40 лет.

Современная доказательная медицина предполагает необходимость назначения данного класса препаратов при ИБС (особенно у больных в постинфарктный период), АГ, тахикардии, сердечной недостаточности.

Кроме случаев сердечно-сосудистых патологий, препараты с успехом используют для терапии нескольких десятков заболеваний, и список их постоянно расширяется. В частности,  $\beta$ -адреноблокаторы оказались весьма эффективными при лечении тиреотоксикоза, мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома, отдельных видов тремора и некоторых других состояний.

Вместе с тем, несмотря на огромную доказательную базу,  $\beta$ -адреноблокаторы получают в среднем только 20% пациентов, имеющие показания к их назначению.

Подтвердим этот вывод конкретными клиническими ситуациями.

На прием к врачу-кардиологу обратились 5 пациентов. После обследования первому пациенту О. (36 лет) был установлен диагноз: гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, СН IIA. Хроническая болезнь почек III ст.; риск очень высокий.

Второму пациенту К. (49 лет): ИБС, постинфарктный (2002) кардиосклероз. Хронический обструктивный бронхит, стадия ремиссии, ДН II ст.

Третьей обратившейся на прием пациентке С. (54 года) был установлен диагноз: ИБС, стабильная стенокардия III ФК, частая суправентрикулярная экстрасистолия, СН I. Сахарный диабет 2-го типа, средней тяжести, субкомпенсированный.

У четвертого пациента Н. (67 лет) диагностированы: ИБС, постинфарктный (2009) кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст., 2-й степени; риск очень высокий. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей II стадии, поражение обеих конечностей с явлениями хронической артериальной недостаточности II–III степени.

Пятому пациенту В. (62 года) был установлен диагноз: ИБС, постинфарктный (2009) кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст., 2-й степени, риск очень высокий, СН II-B. Сахарный диабет 2-го типа, средней тяжести, субкомпенсированный. ХНЗЛ, фаза ремиссии, эмфизема легких, ДН II ст.

Очевидно, что каждый из этих пациентов имеет основное заболевание, требующее назначения  $\beta$ -адреноблокаторов. Однако в действительности ни одному из больных данный класс препаратов назначен не был. Связано это с существованием целого ряда предубеждений о высоком риске развития осложнений на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами.

Одними из наиболее распространенных причин, ограничивающих назначение врачами  $\beta$ -адреноблокаторов, традиционно являются пожилой возраст, обструктивные заболевания легких, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, стенозирующие заболевания периферических сосудов, угроза раз-

вития импотенции. Именно эти состояния, являющиеся относительными противопоказаниями к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов, позволяют врачу формально обоснованно отказать от трудного класса препаратов и тем самым серьезно навредить пациенту, поскольку доказано, что частота реальных противопоказаний к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов не превышает 5% всех случаев отказа от препаратов.

В остальных случаях арсенал современных  $\beta$ -адреноблокаторов позволяет врачу выбрать тот препарат, который окажет в каждом конкретном случае максимальную пользу без развития нежелательных последствий.

Хорошо известно что, несмотря на общую для всех  $\beta$ -адреноблокаторов способность блокировать  $\beta$ -адренорецепторы, данные препараты различаются по степени избирательности действия на разные подвиды рецепторов, а также по наличию дополнительных свойств. В частности, выделяют селективные и неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, липофильные и гидрофильные, препараты с внутренней симпатомиметической активностью и без, а также  $\beta$ -адреноблокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами.

Столь существенные отличия свойств  $\beta$ -адреноблокаторов предполагают наличие у каждого препарата особых характеристик, которые могут быть полезными либо вызывать развитие побочных эффектов в зависимости от использования их у различных категорий больных.

Однако следует отметить, что ни один из современных  $\beta$ -адреноблокаторов не обладает ненужными свойствами, ставящими его на более низкую внутриклассовую ступень. При создании каждого препарата предполагалась возможность максимального эффекта от его использования в конкретной клинической ситуации. Поэтому высокая квалификация и профессиональный кругозор врача, позволяющие сделать адекватный выбор препарата, помогут не только избежать развития побочных эффектов при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов, но и достичь максимального позитивного эффекта.

Рассмотрим эту ситуацию на примере двух диаметрально противоположных представителей класса  $\beta$ -адреноблокаторов: препарата, обладающего наибольшей  $\beta_1$ -селективностью – бисопролола и неселективного  $\beta$ -адреноблокатора с  $\alpha_1$ -блокирующей активностью – карведилола.

Действительно, оба эти препарата, хотя и относятся к одному фармакологическому классу, существенно различаются по своим фармакологическим характеристикам.

Карведилол относится к неселективным адреноблокаторам (блокирует  $\beta$ - и  $\alpha_1$ -адренорецепторы), а продукты его метаболизма оказывают антиоксидантный эффект путем подавления окисления норадреналина и последующего образования агрессивных промежуточных соединений, включая образование реактивных свободных радикалов кислорода. Карведилол оказывает также гипотензивное и антипролиферативное действие (способен уменьшать вязкость плазмы крови, агрегацию эритроцитов и тромбоцитов). Карведилол не обладает внутренней симпатомиметической активностью и подобно пропранололу оказывает мембраностабилизирующее действие. Кардиопротективный эффект карведилола также проявляется путем ингибирования

апоптоза (программируемая смерть кардиомиоцитов), нейтрализации свободных кислородных радикалов, нейрогуморального антагонизма и модулирования транскрипции генов [1, 2]. Препарат также обладает противовоспалительным (снижает уровни С-реактивного белка – СРБ, тумор-некротического фактора  $\alpha$ -ТНФ- $\alpha$ , провоспалительных цитокинов), антитромботического и эндотелиопротекторного действия.

Важным свойством карведилола является наличие дополнительной вазодилатирующей активности за счет блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

Карведилол метаболизируется в печени (глюкуронирование и сульфатация) с помощью ферментной системы цитохрома P450, с использованием семейства ферментов – CYP2D6 и CYP2C9. Антиоксидантное действие карведилола и его метаболитов обусловлено наличием в молекулах карбазольной группы. Метаболиты карведилола – SB 211475, SB 209995 – угнетают перекисное окисление липидов (ПОЛ) в 40–100 раз активнее, чем сам препарат, а витамин E – примерно в 1000 раз.

В отличие от карведилола, бисопролол является исключительно высокоселективным  $\beta$ -адреноблокатором. В исследованиях с использованием связывания меченных лигандов с различными тканями, включая ткани органов человека, было показано, что сродство бисопролола к  $\alpha_1$ -адренорецепторам в 100 раз выше, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Поскольку бисопролол в терапевтических дозах почти не блокирует воздействия эндогенных катехоламинов на  $\alpha_2$ -адренорецепторы, он в меньшей степени, чем неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, влияет на кровоток в коже, печени, почках, не оказывает существенного влияния на тонус мышц бронхов, кровоток и гликолитические процессы в скелетных мышцах, вследствие чего не снижает переносимость физических нагрузок. Бисопролол лишен таких неблагоприятных метаболических эффектов неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, как гипогликемия, гипокалиемия, повышение уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ТГ плазмы. Бисопролол обладает свойством амфифильности – способности растворяться как в липидах, так и в воде. После перорального приема бисопролол почти полностью всасывается в пищеварительном канале. Абсолютная биодоступность препарата составляет 88–90%, что говорит об очень незначительном эффекте прохождения через печень. Связывание бисопролола с белками плазмы у здоровых добровольцев составляет примерно 35%, достоверных изменений этого показателя у пациентов с нарушением функции почек и печени не обнаружено. Клиренс бисопролола осуществляется в равных долях печенью и почками. Почками в неизменном виде выводится примерно 50% препарата, остальные 50% превращаются в неактивные метаболиты. Не отмечено значимых фармакокинетических взаимодействий бисопролола с другими лекарственными препаратами.

Необходимо отметить, что оба указанные представителя  $\beta$ -адреноблокаторов имеют огромную доказательную базу по эффективности использования при различных видах сосудистой патологии, однако имеющиеся особенности их фармакологической структуры и знание физиологии САС позволяют нам расставить приоритеты при выборе того или иного класса препаратов.

Для начала возвратимся к рекомендациям и оценим преимущества карведилола и бисопролола при назначении пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Как уже было сказано, основными показаниями к назначению данного класса препаратов являются ИБС (особенно постинфарктным больным), АГ, тахикардии, сердечная недостаточность.

## Ишемическая болезнь сердца

Мета-анализ данных плацебо-контролируемых клинических исследований показал достоверное снижение летальности в среднем на 22% при длительном применении  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов, ранее перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), частоты реинфаркта – на 27%, снижение частоты внезапной смерти, особенно в ранние утренние часы – в среднем на 30%. Клиническая эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов была установлена как после трансмурального инфаркта миокарда, так и у лиц, перенесших ОИМ без зубца Q на ЭКГ. Особенно высока эффективность у пациентов группы высокого риска: при ХСН, сахарном диабете, у курящих, а также лиц пожилого возраста. Прогностическими критериями высокой эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов при ИБС являются высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) до применения препарата и низкая вариабельность ритма. Бета-адреноблокаторы являются единственной группой лекарственных средств медикаментозной профилактики внезапной смерти у пациентов, перенесших ОИМ.

Что касается непосредственно анализируемых в данной статье препаратов – для каждого из них также доказана высокая эффективность при лечении больных ИБС. В частности, одним из наиболее частых показаний к применению бисопролола является профилактика ангинозных приступов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Антиангинальное действие препарата получило подтверждение в нескольких плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Многоцентровое клиническое испытание TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) показало, что бисопролол эффективно устраняет эпизоды преходящей ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией и повышает вариабельность сердечного ритма. Было также установлено, что по антиангинальной эффективности бисопролол сравним с атенололом, бетаксололом, верапамилом и амлодипином. По данным других исследователей, бисопролол эффективнее предотвращает возникновение ангинозных приступов и в большей степени повышает толерантность к нагрузкам, чем изосорбида динитрат (используемый в виде монотерапии) и нифедипин. В исследованиях DECREASE I, DECREASE II показано, что добавление бисопролола к стандартной терапии способствовало снижению риска смерти и инфаркта миокарда у больных ИБС на 61%. Установлено также, что бисопролол значительно снижает риск инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на магистральных артериях. Однако из-за особенностей фармакокинетики (длительный период полувыведения и, соответственно, невозможность быстро прекратить действие препарата в случае возникновения гемодинамической нестабильности) бисопролол не применяется в ранний постинфаркт-

ный период. Кроме того, установлено, что применение бисопролола в острый период заболевания не предотвращает ремоделирование левого желудочка. Вместе с тем, вполне оправданным представляется применение препарата для вторичной профилактики у стабильных больных, перенесших инфаркт миокарда (начиная с 5–7-х суток заболевания).

Карведилол у больных стабильной стенокардией также оказывает противоишемическое и антиангинальное действие, сохраняющееся при длительном применении. В открытом несравнительном исследовании, проведенном в Институте клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова РКНПК Минздрава РФ, изучалась клиническая эффективность 2-месячной монотерапии карведилолом (25 мг в сутки) у 15 больных стабильной стенокардией I-II ФК. Было выявлено достоверное снижение частоты приступов стенокардии (на 91%), повышение толерантности к физической нагрузке (пороговой мощности – на 33%, общей работы – на 81%). Препарат не оказывал отрицательного влияния на обмен липидов и глюкозы, содержание ионов калия, натрия и магния в плазме, хорошо переносился и не вызывал серьезных осложнений.

Результаты ряда других исследований показали, что карведилол уменьшает повреждение миокарда при ишемии, замедляет развитие атеросклероза, обладает антиоксидантным эффектом. Препарат уменьшает продолжительность болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией.

Учитывая, что основными требованиями к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов у больных ИБС является отсутствие внутренней симпатомиметической активности и липофильность, как карведилол, так и бисопролол могут с успехом использоваться при лечении данной категории больных. То же самое относится и к пациентам с ХСН.

## Хроническая сердечная недостаточность

В современных рекомендациях по лечению ХСН  $\beta$ -адреноблокаторы неоспоримо занимают одно из ведущих мест. На сегодняшний день доказана целесообразность назначения  $\beta$ -адреноблокаторов для лечения всех пациентов с легкой, умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Длительное лечение препаратами данной группы также рекомендуется при систолической дисфункции левого желудочка после перенесенного ОИМ независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений ХСН. Официально рекомендованными препаратами для лечения ХСН являются бисопролол, метопролол в лекарственной форме CR/XL с медленным высвобождением, карведилол и небиволол. У всех этих четырех  $\beta$ -адреноблокаторов выявлена способность снижать риск летальности при ХСН независимо от причин смерти в среднем на 32–34%.

Если коснуться непосредственной доказательной базы анализируемых препаратов, в исследование CIBIS на фоне приема бисопролола достоверно чаще отмечалось снижение функционального класса ХСН и уменьшалась частота повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией недостаточности кровообращения (61 и 90 случаев;  $p < 0,01$ ). Как показал последующий

анализ результатов исследования CIBIS, положительный эффект бисопролола становился статистически достоверным у больных с наиболее низкими значениями левожелудочковой фракции выброса (20% и менее).

Выполненное в конце прошлого века исследование CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) подтвердило положительное влияние бисопролола на выживаемость больных ХСН. В этом клиническом исследовании принимало участие 2647 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA и фракцией выброса  $\leq 35\%$ , получавших терапию мочегонным средством и ингибитором АПФ. Исследование CIBIS-II было прекращено досрочно, поскольку при предварительном анализе было выявлено высокодостоверное снижение общей смертности (ОР=0,66; 95% ДИ 0,54–0,81;  $p < 0,0001$ ) и внезапной смерти (ОР=0,56; 95% ДИ 0,39–0,80;  $p = 0,0011$ ) на фоне приема бисопролола по сравнению с плацебо.

Мета-анализ результатов клинических исследований CIBIS и CIBIS-II показал существенное снижение общей смертности (на 29,3%; 95% ДИ 17–40;  $p = 0,00003$ ), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти, а также частоты повторных госпитализаций.

Следует отметить, что в целом ряде менее масштабных исследований были изучены изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе больных ХСН под влиянием бисопролола. Было установлено, что на фоне терапии указанным препаратом повышается фракция выброса левого и правого желудочков, происходит снижение конечного диастолического и систолического объема, возрастает пиковое потребление кислорода и повышается анаэробный порог. Известно также, что бисопролол увеличивает вариабельность сердечного ритма. В результате при длительной терапии бисопрололом уменьшается выраженность симптомов ХСН (что проявляется снижением ФК сердечной недостаточности) и улучшается качество жизни.

Доказательная база карведилола при ХСН еще более масштабна. Так, US Carvedilol Trial насчитывало 1094 пациента. В этом исследовании было показано, что карведилол снижает общую смертность среди больных с сердечной недостаточностью на 48%. Эти данные были дополнены результатами Австралийско-Новозеландского исследования (всего 415 пациентов), которое показало снижение общей смертности, числа госпитализаций, уменьшение числа используемых препаратов на 26%.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании COPERNICUS оценивались ранние эффекты терапии карведилолом среди пациентов с выраженной ХСН. Исследование проводилось в 21 стране в 334 центрах на 2289 больных с ХСН и исходной фракцией выброса  $< 25\%$ . Основные результаты: отмечено снижение риска общей смертности на 35%, снижение летальных исходов и госпитализаций по любой причине на 24%, снижение смертности в группе больных высокого риска на 39%. Исследование было прекращено досрочно в связи с выраженным снижением смертности у больных, получающих карведилол.

Для прямого сравнения влияния карведилола и метопролола на выживаемость больных с ХСН выполнено международное двойное слепое рандомизированное исследование COMET, которое проводилось в 341 центре 15 европейских государств.

В него были включены больные с ХСН II–IV ФК по NYHA, не имевшие абсолютных противопоказаний для приема  $\beta$ -адреноблокаторов. Основным результатом исследования COMET явился тот факт, что риск смерти у пациентов, принимавших карведилол, был на 17% ниже, чем среди принимавших метопролола тартрат.

В российском сравнительном рандомизированном открытом исследовании у больных с ХСН – ЭКСТАЗ (эналаприл против карведилола) была поставлена цель: установить эффективность и безопасность терапии неселективным  $\beta$ -адреноблокатором карведилолом в прямом сопоставлении с ИАПФ эналаприлом и их комбинацией у больных с ХСН II–III ФК (NYHA), находящихся на стандартной терапии диуретиками и сердечными гликозидами. Был сделан вывод, что терапия карведилолом эффективна и безопасна у больных с умеренной и тяжелой ХСН. Таким образом, карведилол оказался эффективным и безопасным препаратом, способным улучшить прогноз и снизить частоту госпитализаций больных с ХСН.

Известно также, что карведилол и бисопролол улучшают прогноз у больных с ХСН независимо от пола, в частности, у женщин, составляющих до 40–50% всех больных с ХСН, однако только о карведилоле известно, что его прием улучшает выживаемость у больных ХСН с мерцательной аритмией, частота которой при ХСН колеблется от 10 до 50%.

Необходимо отметить, что нарушения сердечного ритма достаточно часто сопровождают течение не только ХСН, но других заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом хорошо известно, что  $\beta$ -адреноблокаторы являются средствами выбора для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, так как не имеют проаритмического действия, характерного для большинства специфических антиаритмических препаратов.

Антиаритмическое действие  $\beta$ -адреноблокаторов, основанное на их способности снижать адренергическое влияние на сердце, приводит:

- к уменьшению ЧСС (отрицательный хронотропный эффект);
- к снижению автоматизма синусового узла, AV-соединения и системы Гиса-Пуркинье (отрицательный батмотропный эффект);
- к сокращению длительности потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса-Пуркинье (укорачивается интервал QT);
- к замедлению проводимости в AV-соединении и увеличению продолжительности эффективного рефрактерного периода AV-соединения, удлинению интервала PQ (отрицательный дромотропный эффект).

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов повышают порог возникновения фибрилляции желудочков у больных ОИМ и могут рассматриваться как средства профилактики фатальных аритмий в острый период инфаркта миокарда.

На сегодняшний день  $\beta$ -адреноблокаторы широко используются в лечении суправентрикулярных аритмий при гиперкинетических состояниях, таких как синусовая тахикардия при возбуждении, тиреотоксикозе, стенозе митрального клапана, эктопические предсердные тахикардии. Суправентрикулярные тахикардии, нередко спровоцированные эмоциональным или физическим напряжением, также успешно устраняются путем применения

$\beta$ -адреноблокаторов. При недавно развившейся фибрилляции и трепетании предсердий применение  $\beta$ -адреноблокаторов может способствовать восстановлению синусового ритма или замедлению ЧСС без восстановления синусового ритма вследствие повышения рефрактерного периода AV-узла. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов эффективно контролируют ЧСС у больных с постоянной формой мерцательной аритмии.

Желудочковые аритмии, такие как желудочковые экстрасистолы, а также пароксизмы желудочковой тахикардии, развивающиеся при ИБС, физических нагрузках, эмоциональном напряжении, также поддаются лечению  $\beta$ -адреноблокаторами. Это же относится и к постинфарктным желудочковым аритмиям, желудочковым аритмиям при пролапсе митрального клапана и синдроме удлиненного интервала Q-T.

Нарушения ритма транзиторного характера при хирургических операциях и в постоперационный период эффективно предотвращаются и лечатся путем применения  $\beta$ -адреноблокаторов.

Следует отметить, что и бисопролол, и карведилол имеют доказательство достаточно эффективного использования в качестве антиаритмических препаратов.

Показан эффект бисопролола для лечения синусовой тахикардии, суправентрикулярных нарушений ритма сердца, в частности, при мерцательной аритмии для контроля ЧСС, и для уменьшения количества желудочковых экстрасистол. При мерцательной аритмии бисопролол способствует удержанию синусового ритма после электрической кардиоверсии, а также оказывает профилактическое воздействие в плане частоты возникновения пароксизмов. Другим важным аспектом применения бисопролола при нарушениях ритма сердца является профилактика жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в особенности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Карведилол обладает выраженным антиаритмическим действием. При ретроспективном изучении результатов лечения 115 пациентов, получавших  $\beta$ -адреноблокаторы (карведилол, метопролол или атенолол) сразу после кардиохирургического вмешательства, наиболее низкая частота фибрилляции предсердий отмечалась у больных, получавших карведилол ( $p < 0,05$ ). Карведилол оказался более эффективным, чем метопролол, в предупреждении фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования. В исследовании CAPRICORN подтвержден антиаритмический эффект карведилола у больных после перенесенного ОИМ, что сопровождалось уменьшением дисфункции левого желудочка.

## Артериальная гипертензия

Еще одним важным показанием к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов является гипертоническая болезнь (ГБ). В международных экспертных рекомендациях  $\beta$ -адреноблокаторы отнесены к препаратам первой линии для лечения АГ. По совокупным данным применение  $\beta$ -адреноблокаторов у больных ГБ способствует снижению общей смертности на 43%, частоты развития инсульта – на 37%, инфаркта миокарда – на 28%.

В настоящее время накоплены результаты многочисленных международных рандомизированных плацебо-контролируемых

исследований, подтверждающие способность  $\beta$ -адреноблокаторов достоверно улучшать прогноз больных АГ, т.е. уменьшать риск развития инсульта, инфаркта миокарда, снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В мета-анализе 5 крупных рандомизированных исследований INSIGHT, NICS-EH, STOP-2, NORDIL и VHAS (всего 23 454 больных АГ) оценивался риск развития основных сердечно-сосудистых событий и смерти при лечении АГ антагонистами кальция в сравнении с диуретиками или  $\beta$ -адреноблокаторами. При этом было отмечено отсутствие достоверных различий по влиянию этих классов гипотензивных средств на снижение частоты развития инсульта, ИБС, ХСН, сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности. Аналогичный результат был получен в мета-анализе исследований STOP-2, UKPDS-HDS и CAPPP (всего 16 161 пациент с АГ) при сопоставлении ингибиторов АПФ с диуретиками или  $\beta$ -адреноблокаторами по влиянию на снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий и смерти.

В ряде широкомасштабных рандомизированных клинических исследований (SHEP Cooperative Research Group, 1991; MRC Working Party, 1992; IPPPSH, 1987; HAPPHY, 1987; MAPHY, 1988; STOP Hypertension, 1991) было установлено, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов в качестве антигипертензивных средств сопровождается снижением частоты сердечно-сосудистой летальности у пациентов как молодого возраста, так и старших возрастных групп.

Доказано, что антигипертензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов реализуется за счет:

- снижения сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежения ЧСС;
- торможения секреции ренина;
- изменения барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса;
- уменьшения высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов;
- увеличения высвобождения вазодилатирующих веществ (простагландинов E2 и I2, оксида азота, предсердного натрийуретического фактора и др.);
- влияния на сосудодвигательные центры продолговатого мозга.

В рекомендациях экспертов Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007) указывается: «Назначение  $\beta$ -адреноблокаторов, как доказано, полезно у пациентов с ИБС, ХСН и инфарктом миокарда, которые являются важнейшими осложнениями АГ. Поэтому  $\beta$ -адреноблокаторы могут считаться одним из возможных классов антигипертензивных препаратов для начальной и поддерживающей терапии».

Вместе с тем, в отличие от ИБС и ХСН, выбор препарата для данной категории пациентов не столь прост и однозначен.

В частности, согласно рекомендациям Американского общества кардиологов (2010) больным АГ с целью достижения антигипертензивного эффекта должны назначаться только  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом, в частности карведилол. К такому выводу американские эксперты пришли

на основании результатов исследований последних лет, показавших недостаточную эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов без вазодилатирующего эффекта для снижения центрального артериального давления (АД). Объясним этому является отсутствие влияния  $\beta$ -адреноблокаторов на тонус артериальных сосудов, ОПСС и удлинение систолы желудочков, приводящее к нарушению притока крови в коронарные сосуды в диастолу.

Вместе с тем, применение  $\beta$ -адреноблокаторов крайне необходимо больным АГ, в первую очередь, с сопутствующей ИБС. Результаты мета-анализа 147 международных исследований (2009) показали неоспоримые преимущества этого класса препаратов для профилактики коронарных осложнений при монотерапии антигипертензивными препаратами больных АГ и ИБС, в том числе перенесших инфаркт миокарда. Причем профилактическая эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов не зависит от возраста (еще один чрезвычайно важный вывод в пользу терапии  $\beta$ -адреноблокаторами). Это подтвердили сразу два мета-анализа 21 исследования, объединивших около 150 тысяч пациентов в возрасте до 60 лет и старше, и 31 исследования, включившего 190 тысяч обследованных, разделенных на подгруппы старше и младше 65 лет. Оба мета-анализа показали, что  $\beta$ -адреноблокаторы приводят к значительному снижению риска развития острых сосудистых, коронарных событий и ХСН как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов.

И это, безусловно, так, поскольку среди антигипертензивных средств уменьшение ишемии миокарда – свойство, присущее только  $\beta$ -адреноблокаторам, поэтому их клиническая ценность при лечении АГ не сводится только к способности корректировать АД, поскольку многие пациенты с АГ являются и пациентами с ИБС либо с высоким риском ее развития. Кроме того, применение  $\beta$ -адреноблокаторов – это наиболее обоснованный выбор фармакотерапии для снижения коронарного риска при АГ у пациентов с симпатической гиперактивностью.

Таким образом, исходя из сказанного, оптимальными  $\beta$ -адреноблокаторами для назначения больным ГВ являются препараты с вазодилатирующей активностью, в частности карведилол.

Доказательством целесообразности применения данного препарата у больных ГВ являются, в частности, результаты субанализа исследования COMET, показавшего, что в отличие от метопролола, терапия карведилолом превела к снижению уровня центрального давления в аорте на 15,37 мм рт.ст., что оказалось достаточным для достижения адекватного антигипертензивного эффекта. Аналогичными были результаты, полученные в российском многоцентровом открытом в 2 параллельных группах со ступенчатым подбором дозы рандомизированном (1:1) исследовании КАМЕЛИЯ у 320 больных (мужчины – 32%) АГ 1–2-й степени и избыточной массой тела/ожирением и неадекватной терапией АГ, в котором проводилась оценка антигипертензивного и метаболического эффектов лечения, основанного на применении карведилола в сравнении с метопрололом.

В исследовании GEMINI использование карведилола при АГ на фоне сахарного диабета (СД) оказалось достоверно безопаснее, чем назначение метопролола. Применение карведилола на фоне блокады РААС не влияло на гликемический конт-

роль, а также оказывало благоприятное воздействие на метаболические нарушения у пациентов с СД 2-го типа.

Период наблюдения в данном исследовании составлял 24 недели. В двух группах отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического АД, различий между группами не было. Целевое АД было достигнуто в группе карведилола у 96,2% пациентов против 95,5% в группе метопролола. Назначение препаратов приводило к существенному снижению ЧСС (различия между группами отсутствовали). Оба препарата были метаболически нейтральны. Карведилол достоверно снижал уровень глюкозы и мочевой кислоты крови, отмечена тенденция к снижению уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП.

В другом многоцентровом открытом рандомизированном (2:1) сравнительном параллельном контролируемом и проспективном исследовании КОРИФЕЙ изучали антигипертензивную эффективность и безопасность терапии карведилолом у больных АГ разных возрастных категорий при наличии и отсутствии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Сравнивалась эффективность как монотерапии, так и комбинации карведилола с амлодипином с произвольной антигипертензивной терапией. В исследование было включено 208 больных (38% – мужчины) АГ 1–2-й степени или изолированной систолической АГ, индекс массы тела (ИМТ) <40 кг/м<sup>2</sup>, с ХОБЛ и без нее.

## Сахарный диабет

Как уже было отмечено, одним из недостатков  $\beta$ -адреноблокаторов, существенно снижающих частоту их назначения терапевтами и кардиологами, является отрицательное влияние на липидный и углеводный обмен.

Это мнение на протяжении многих лет формировалось под влиянием результатов достаточно большого количества исследований, показывающих, что  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают отрицательное влияние на метаболические показатели, ухудшая тем самым течение СД и способствуя клинической манифестации СД 2-го типа у лиц, у которых ранее не отмечалось повышения уровня глюкозы крови. Так, исследования ALLHAT, LIFE, ASCOT и ряд других показали, что у лиц, в состав терапии которых входили тиазидные диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы, риск развития новых случаев СД 2-го типа был достоверно выше, чем у пациентов, получавших препараты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, или блокаторы кальциевых каналов (и другие).

В связи с этим до недавнего времени среди клиницистов бытовала достаточно обоснованная точка зрения о нежелательности назначения больным СД  $\beta$ -адреноблокаторов. Однако в последние годы были получены данные об эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности именно в группе лиц с СД. В частности, в крупномасштабных исследованиях UKPDS, STOP-Hypertension-I и STOP-Hypertension-II было показано отсутствие различий между эффектом, достигнутым в результате применения  $\beta$ -адреноблокаторов и других препаратов (диуретиков, блокаторов кальциевых каналов).

Кроме того, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость назначения  $\beta$ -адреноблокаторов больным, перенес-



шим инфаркт миокарда с ИБС, поскольку по результатам многочисленных исследований установлено, что препараты этой группы существенно снижают смертность в результате инфаркта миокарда и улучшают течение ИБС, в том числе у больных СД.

Неоспоримая польза применения  $\beta$ -адреноблокаторов отмечена у больных СД, перенесших инфаркт миокарда. Согласительный документ ЕОК подчеркивает особо выраженную эффективность использования  $\beta$ -адреноблокаторов в постинфарктный период у больных СД по сравнению с больными без диабета. Это заключение сделано на основе ретроспективного анализа, проведенного в Кооперативном сердечно-сосудистом проекте (Cooperative Cardiovascular Project), включавшего данные 200 тысяч больных, перенесших инфаркт миокарда. Интересно, что Согласительный документ ЕОК считает обоснованным мнение, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов может снижать смертность и частоту развития инфаркта миокарда у больных с хронической стабильной ИБС. Результаты большого Израильского исследования BIP (Bezafibrate Infarction Prevention Study Group) о благоприятном влиянии  $\beta$ -адреноблокаторов у больных со стабильной стенокардией и СД 2-го типа подтверждают данное предположение. При наблюдении в течение 3 лет за 2723 больными СД было обнаружено, что общая смертность больных, получавших  $\beta$ -адреноблокаторы, была ниже на 44% по сравнению с лицами, не получавшими подобной терапии. Применение  $\beta$ -адреноблокаторов привело также к достоверному снижению кардиальной смертности на 42%. Снижение общей и сердечно-сосудистой смертности при применении  $\beta$ -адреноблокаторов отмечается у больных СД с недостаточностью кровообращения II-IV классов. Как и у остальных групп больных, реальный эффект при недостаточности кровообращения оказывают три  $\beta$ -адреноблокатора: метопролол, карведилол и бисопролол.

Огромный опыт длительного применения селективных  $\beta$ -адреноблокаторов у больных СД 2-го типа с АГ накоплен исполнителями Британского проспективного исследования сахарного диабета (UKPDS). Исследование, включавшее 1148 больных СД 2-го типа с АГ, проводилось в 20 клинических центрах Англии, Шотландии и Северной Ирландии. Девятилетнее наблюдение за больными показало, что снижение АД в результате применения селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора атенолола оказывает такой же протективный эффект в отношении развития сосудистых осложнений, как и применение ингибитора АПФ каптоприла. По данным UKPDS длительное применение селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов больными СД 2-го типа и АГ оказывает выраженное протективное влияние на этих пациентов, защищая от развития многих сердечно-сосудистых осложнений. Группы больных, применявшие селективные  $\beta$ -адреноблокаторы или ингибиторы АПФ, не различались по частоте развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения. Количество больных в этих группах (в процентном отношении), которым требовалось проведение фотокоагуляции сетчатки, ампутации конечностей, также было сопоставимым. Положительная динамика снижения альбуминурии и уровня креатинина плазмы крови была подобной в сравниваемых группах. При лечении селективными  $\beta$ -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ сравнительно одинаковому количеству больных

потребовалось проведение терапевтических мероприятий в связи с прогрессированием почечной недостаточности. Группы получавших лечение больных СД не различались между собой по выраженности диабетической нейропатии, уровню гликозилированного гемоглобина, частоте развития гипогликемии. При применении атенолола, как и каптоприла, не отмечено выраженного изменения уровня липидов крови.

Таким образом, селективные  $\beta$ -адреноблокаторы являются гипотензивными препаратами, не менее эффективно предотвращающими развитие осложнений СД 2-го типа, чем ингибиторы АПФ. Согласно документу ЕОК применение  $\beta$ -адреноблокаторов может рассматриваться как терапия первого выбора при наличии АГ у больных СД.

Учитывая вышеизложенное, на сегодняшний день ни в коей мере не следует говорить о наличии абсолютных противопоказаний к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов больным СД. Напротив, при наличии у пациента показаний к их назначению, а именно – ИБС, стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, их назначение является обязательным. Возможное усиление инсулинорезистентности и повышение уровня гликемии на фоне назначения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных СД может быть корригировано соответствующим повышением дозы сахароснижающих препаратов, что обычно не является сложной задачей в клинической практике.

Вместе с тем, с клинической точки зрения более важным является возрастание риска манифестации СД 2-го типа у лиц без диабета, с предиабетом (нарушением толерантности к глюкозе или повышенной гликемией натощак) под влиянием терапии  $\beta$ -адреноблокаторами. Действительно, возможность развития СД 2-го типа у предрасположенных лиц на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами было неоднократно показана во многих клинических исследованиях. Поэтому среди лиц с проявлениями метаболического синдрома, факторами риска развития СД 2-го типа (ожирение или избыточная масса тела, отягощенный семейный анамнез по диабету, эпизоды повышения гликемии или гликозилированного гемоглобина в анамнезе, у женщин – рождение ребенка с большой массой тела, аномалиями развития или другими факторами) выбор адекватных препаратов, относящихся к классу  $\beta$ -адреноблокаторов, представляется особенно важным, особенно с целью снижения риска манифестации впервые выявленного СД 2-го типа.

Как указывается в Рекомендациях Европейской ассоциации по артериальной гипертензии, у лиц с имеющимся риском развития СД, метаболическим синдромом предпочтение следует отдавать  $\beta$ -адреноблокаторам, обладающим дополнительными вазодилатирующими свойствами, такими как карведилол. Рекомендация о предпочтительном выборе этих препаратов объясняется данными исследований, в которых было показано, что вышеперечисленные отрицательные «метаболические» эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов менее выражены или отсутствуют у карведилола.

Карведилол блокирует  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, что оказывает определенное позитивное метаболическое воздействие. Так, стимуляция  $\alpha_1$ -адренорецепторов приводит к активации гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, что, соответственно,

способствует повышению содержания глюкозы крови. С другой стороны, стимуляция этих рецепторов в сосудах ведет к вазоконстрикции. Блокирование  $\alpha_1$ -адренорецепторов при назначении карведилола приводит к вазодилатации, что, в свою очередь, способствует улучшению кровотока в мышечной ткани, повышению утилизации глюкозы и снижению (а не повышению, как при назначении других  $\beta$ -адреноблокаторов) инсулинорезистентности. Кроме этого, дополнительное воздействие на  $\alpha_1$ -адренорецепторы снижает активность гликогенолиза и глюконеогенеза, т.е. способствует некоторому снижению уровня гликемии.

Указанные метаболические эффекты применения  $\beta$ -адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами карведилола получили также свое подтверждение в клинической практике. Так, в уже указанном российском многоцентровом открытом в 2 параллельных группах со ступенчатым подбором дозы рандомизированном (1:1) исследовании КАМЕЛИЯ у 320 больных (мужчины – 32%) АГ 1–2-й степени и избыточной массой тела/ожирением с неадекватной терапией АГ оценивался антигипертензивный и метаболический эффект лечения, основанного на карведилоле, в сравнении с метопрололом. Было показано, что карведилол достоверно снижал уровни глюкозы и мочевой кислоты крови, отмечена тенденция к снижению уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП.

В исследовании GEMINI применение карведилола, в отличие от метопролола, у больных СД и АГ не привело к ухудшению контроля уровня глюкозы крови и даже сопровождалось улучшением отдельных показателей метаболического синдрома. Результаты недавно завершившегося Российского исследования АККОРД подтвердили положение о метаболической нейтральности карведилола. Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности применения карведилола у пациентов с мягкой и умеренной АГ с ожирением и/или компенсированным СД 2-го типа. В рандомизированном сравнительном открытом исследовании, проводимом в параллельных группах, приняло участие 592 пациента. Была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность карведилола у больных с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, а добавление в течение 24 недель к обычной антигипертензивной терапии карведилола не привело к ухудшению показателей липидного спектра и углеводного обмена у данной категории пациентов.

В исследовании COMET прием карведилола сопровождался снижением частоты возникновения новых случаев СД на 22%, а при существующем диабете такие серьезные осложнения, как периферическая гангрена, диабетическая стопа или кома, развивались реже.

Еще одна группа больных, применение  $\beta$ -адреноблокаторов в которой считается противопоказанным, – пациенты с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Это положение безусловно справедливо в отношении неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, тогда как лечение пациентов с высоким риском тяжелых сердечно-сосудистых катастроф и ХОБЛ без клинических и инструментальных признаков бронхоспазма высокоселективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами возможно и оправдано. В американском исследовании ССР (Cooperative Cardiovascular Project) было показано,

что риск смерти у больных с ХОБЛ, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без лечения  $\beta$ -адреноблокаторами составляет 27,8%, а на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами – 16,8%. Таким образом, назначение  $\beta$ -адреноблокаторов приводит к снижению риска смерти на 40%. J. Chen и соавторы провели ретроспективный анализ лечения 54 962 больных с инфарктом миокарда. Доля больных ХОБЛ и бронхиальной астмой в этой выборке составила 20%. Назначение  $\beta$ -адреноблокаторов ассоциировалось с уменьшением смертности в течение года у больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой, не получавших лечения  $\beta$ -агонистами (ОР=0,85; 95% ДИ 0,71–1,0) в той же степени, что и у больных без патологии легких (ОР=0,86; 95% ДИ 0,81–0,92). Положительное влияние на смертность  $\beta$ -адреноблокаторов не выявлено только среди больных пожилого возраста с инфарктом миокарда и тяжелой патологией легких, получавших лечение  $\beta$ -агонистами. Очевидно, что чем выше кардиоселективность  $\beta$ -адреноблокаторов – тем безопаснее их применение у пациентов с ХОБЛ. В исследовании по применению бисопролола у больных с инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом, проведенном С.Н. Терещенко и соавторами, не было отмечено ухудшения течения легочного заболевания, достоверно увеличивалась жизненная емкость легких, остальные показатели функции внешнего дыхания не изменялись и, что особенно важно, не ухудшалась бронхиальная проходимость. Не было обнаружено ухудшения проходимости дыхательных путей при назначении бисопролола пациентам со стенокардией и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом, а также при лечении АГ у больных с бронхиальной астмой.

В исследовании с участием 42 пациентов с изолированной систолической гипертензией, ИБС и сопутствующим СД (30 пациентов) и/или ХОБЛ (32 пациента) было исследовано влияние наиболее часто применяемых  $\beta$ -адреноблокаторов (атенолол, метопролол и бисопролол) на углеводный обмен, параметры функции внешнего дыхания (ФВД) и качество жизни. Показано, что бисопролол не ухудшал углеводный обмен у пациентов с СД, не оказывал влияния на бронхиальную проходимость, достоверно улучшал качество жизни по шкалам «работа» и «личная жизнь». Таким образом, терапия бисопрололом является более предпочтительной по сравнению с применением метопролола и атенолола при лечении пациентов с сопутствующими СД и/или ХОБЛ.

Еще одной причиной отказа от назначения препаратов класса  $\beta$ -адреноблокаторов или использования этих средств в недостаточных дозах у мужчин является стремление избежать развития эректильной дисфункции. Однако негативное влияние на эректильную функцию не является общим эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов и выражено в разной степени у различных представителей этого класса антигипертензивных препаратов.

В частности, результаты исследования, проведенного G. Nur-Mammadova и соавторами, посвященного изучению влияния современных  $\beta$ -адреноблокаторов небиволола ( $\beta$ -адреноблокатор с NO-опосредованной вазодилатирующей активностью) и карведилола ( $\beta$ -адреноблокатор с  $\alpha_1$ -адреноблокирующим действием) на половую функцию мужчин с АГ, показали, что терапия карведилолом привела к увеличению систолической скорости кровотока в левой коронарной артерии – ЛКА (с  $6,3 \pm 0,54$

до  $9 \pm 0,71$ ) и правой коронарной артерии – ПКА (с  $6,3 \pm 0,47$  до  $8,6 \pm 0,67$ ) ( $p < 0,001$ ). Авторы исследования сделали заключение, что сравниваемые  $\beta$ -адреноблокаторы также оказывают положительное влияние на кровоснабжение полового члена и тонус парасимпатической нервной системы и не оказывают негативного воздействия на сексуальную функцию пациентов мужского пола с АГ.

В другом исследовании J. Lewandowski и соавторов, участники которого получали карведилол и в качестве препарата сравнения эналаприл, было показано, что карведилол по сравнению с эналаприлом улучшает урологические показатели и клиническое течение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у больных АГ, поэтому терапия карведилолом может быть рассмотрена как вариант лечения данной категории больных.

О чрезвычайно низком риске развития эректильной дисфункции на фоне приема карведилола свидетельствуют и данные FDA. Согласно состоянию на 2011 год на развитие эректильной дисфункции на фоне приема препарата жаловалось только 0,2% мужчин, причем 60% из них были в возрасте старше 60 лет.

Представленные данные позволяют прийти к выводу о том, что карведилол является приоритетным  $\beta$ -адреноблокатором для пациентов с эректильной дисфункцией либо высоким риском ее развития.

Что касается бисопролола, этот препарат, учитывая высокий уровень селективности, также не имеет противопоказаний для назначения пациентам с эректильной дисфункцией. В частности, по результатам исследования COSTAR (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms), в котором анализировалось влияние побочных эффектов эналаприла, амлодипина, гидрохлоротиазида, бисопролола на качество жизни, в том числе на сексуальные функции пациентов с АГ, не было выявлено зависимости частоты и степени сексуальной дисфункции от выбора того или иного препарата. Лечение бисопрололом в режиме монотерапии или в сочетании с гидрохлоротиазидом не приводило к повышению риска нарушения потенции.

Что касается отрицательного влияния  $\beta$ -адреноблокаторов на течение облитерирующего атеросклероза, результаты мета-анализа 11 исследований, посвященных изучению этого вопроса, показали, что современные  $\beta$ -адреноблокаторы не оказывают отрицательного влияния на состояние кровотока в периферических сосудах. Однако при выборе препаратов предпочтение следует отдавать карведилолу, поскольку, как показали Wendt и соавторы (1992), наличие у него  $\alpha$ -блокирующего эффекта, в отличие от пропранолола, способствует увеличению скорости кровотока в периферических сосудах.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов в первую очередь необходимо руководствоваться не опасениями по поводу развития мнимых побочных эффектов, а доказанной возможностью повышения продолжительности и улучшения качества жизни больных с кардиоваскулярной патологией.

Что касается выбора препаратов – возвратимся к клиническим примерам, описанным в начале статьи.

Итак, учитывая локальные свойства отдельных представителей класса  $\beta$ -адреноблокаторов, в данных клинических ситуациях выбор препаратов может быть следующим.

Пациент О. (36 лет), диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, СН II-A. Хроническая болезнь почек III ст. Риск очень высокий. Целесообразно назначение карведилола.

Пациент К. (49 лет), диагноз: ИБС, постинфарктный (2002) кардиосклероз. Хронический обструктивный бронхит, стадия ремиссии. ДН II ст. Целесообразно назначение бисопролола.

Пациентка С. (54 года), диагноз: ИБС, стабильная стенокардия III ФК, частая суправентрикулярная экстрасистолия, СН I. СД 2-го типа, средней степени тяжести, субкомпенсированный. Допустимо назначение обоих препаратов.

Пациент Н. (67 лет), диагноз: ИБС, постинфарктный (2009) кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст., 2-й степени, риск очень высокий. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей II стадии с поражением обеих конечностей с явлениями хронической артериальной недостаточности II–III степени. Целесообразно назначение карведилола.

Пациент В. (62 года), диагноз: ИБС, постинфарктный (2009) кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст., 2-й степени, риск очень высокий. СН II-Б. СД 2-го типа, средней степени тяжести, субкомпенсированный. Хронический обструктивный бронхит, фаза ремиссии. Эмфизема легких. ДН II ст. Целесообразно назначение бисопролола.

*Список литературы находится в редакции*

# КАРДІОСТАД®

карведилол

$\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокатор із широкими  
клінічними можливостями\*



**Склад:** 1 таблетка містить карведилолу 6,25 мг, або 12,5 мг, або 25 мг; **допоміжні речовини:** лактози моногідрат, сахароза, повідон, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Фармакотерапевтична група:** сполучені блокатори альфа-і бета- адренорецепторів. **КОД АТС** C07AG02.

**\*Показання:** артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність. **Протипоказання:** гіпотензія, брадикардія, бронхіальна астма чи хронічне обструктивне легеневе захворювання, декомпенсована хронічна серцева недостатність (IV класу за NYHA), вагітність та лактація, дитячий вік. **Побічні ефекти:** брадикардія, ортостатична гіпотензія, алергічні реакції шкіри, нудота, блювання.

Більш детальна інформація в повній інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена виключно для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р. п. UA/3966/01/01; UA/3966/01/02; UA/3966/01/03 від 08.11.2010, видане МОЗ України.

**STADA**  
Arzneimittel

**Незмінні традиції  
німецької якості з 1895 року**