

## Клинические аспекты применения $\beta$ -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии

Л.В.Савченкова, С.Н.Горобинская

Луганский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии  
Луганск, Украина

На основании анализа специальной литературы и проведенных клинических исследований представлены данные применения  $\beta$ -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии. Приведены классификация, механизм действия, побочные эффекты и совместимость с другими препаратами  $\beta$ -блокаторов. Подчеркнуто преимущество применения данной группы лекарственных средств при лечении больных с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология,  $\beta$ -блокаторы, механизм действия, побочные эффекты, артериальная гипертензия.

### ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы в мире. В большинстве стран повышение артериального давления (АД), по данным скрининговых исследований, наблюдается у 15-25% взрослого населения. По данным официальной статистики, распространенность АГ в Украине в 2005 г. составила 30%. Согласно современным подходам, основные цели лечения больных АГ заключаются не только в снижении и стабилизации показателей АД, но и в увеличении выживаемости и улучшении качества жизни за счет устранения клинической симптоматики и предотвращения развития побочных эффектов фармакотерапии [11].

По рекомендациям ВОЗ и Международного общества по изучению гипертензии [1]  $\beta$ -ад-

реноблокаторы (БАБ) наряду с мочегонными средствами признаны препаратами первого ряда при лечении АГ, так как во многих контролируемых клинических исследованиях доказана их способность уменьшать число инсультов, инфарктов миокарда и, соответственно, снижать смертность больных с ГБ [2].

### КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАБ

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины предоставлен большой арсенал БАБ с различными фармакологическими свойствами, позволяющий проводить целенаправленную и индивидуализированную фармакотерапию. Поскольку эффективность различных БАБ неодинакова, детальное исследование фармакологических эффектов этой группы лекарственных средств представляет научный и практический интерес в сравнительном аспекте эффективности и переносимости.

Так, несмотря на общую для всех БАБ способность блокировать  $\beta$ -адренорецепторы, у этих препаратов имеются существенные различия, и, в первую очередь, это селективность действия в отношении  $\beta$ -адренорецепторов разных типов. Селективность действия БАБ может быть выражена в разной степени. Почти всегда она уменьшается и даже исчезает с увеличением дозы применяемого лекарственного средства. Так, выделяют:

#### 1. Некардиоселективные БАБ.

- Без внутренней симпатомиметической активности: пропранолол, надолол, тимолол.
- С внутренней симпатомиметической активностью: сотолол, окспренолол, пиндолол.

#### 2. Кардиоселективные БАБ.

- Без внутрешней симпатомиметической активности: атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксоллол.

- С внутрешней симпатомиметической активностью: небиволол, целипролол.

3.  $\alpha, \beta$ -адреноблокаторы: лабеталол, карведилол.

В клинической практике  $\beta$ -блокаторы применяют с 60-х гг. Поэтому опыт клинического применения их при АГ достаточно велик и свидетельствует о том, что они обладают высокой антигипертензивной активностью и хорошей переносимостью. Даже при монотерапии  $\beta$ -блокаторами в среднетерапевтических дозах у больных с мягкой и умеренной формами АГ артериальное давление снижается в 50-60% случаев, что свидетельствует о высокой фармакотерапевтической эффективности данной группы лекарственных средств.

Механизм гипотензивного действия БАБ включает несколько аспектов и заключается, в первую очередь, в уменьшении сердечного выброса и ЧСС, ослаблении сократительной способности миокарда. Важное значение придается способности этой группы лекарственных средств тормозить секрецию ренина и уменьшать проведение нервного импульса из сосудодвигательного центра к сердцу и периферическим сосудам. Особые аспекты в механизме действия БАБ связаны со способностью последних увеличивать высвобождение вазодилатирующих веществ (простагландинов, оксида азота, предсердного натрийуретического пептида) и уменьшать общее периферическое сосудистое сопротивление, что придает данной группе лекарственных средств вазодилатирующие свойства.

Все БАБ в зависимости от растворимости подразделяются на липофильные и гидрофильные соединения. К гидрофильным относятся атенолол, соталол, надолол. Они на 50-80% вса-

сываются в желудочно-кишечном тракте, экскретируются почками в неизменном виде или в виде метаболитов. Только 20% препарата метаболизируется в печени. У больных с низкой скоростью клубочковой фильтрации (менее 30-50 мл/мин.) суточную дозу этих препаратов необходимо уменьшать. Гидрофильные  $\beta$ -адреноблокаторы плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и реже вызывают побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (общая слабость, сонливость, бессонница, депрессия).

Липофильные  $\beta$ -блокаторы (пропранолол, метопролол, бетаксоллол) быстро и полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте и метаболизируются в печени на 80-100%. Поэтому у больных с гепатитом, циррозом печени суточную дозу этих препаратов необходимо уменьшать.

Амфифильные  $\beta$ -блокаторы (бисопролол, целипролол) имеют два пути элиминации из организма: печеночный метаболизм и почечную экскрецию. Значительная часть — 40-60% препарата — метаболизируется в печени, остальная часть выводится почками в неизменном виде. Основные показатели фармакокинетики БАБ представлены в табл. 1.

Важным моментом является то, что такие лекарственные средства, как целипролол, небиволол, бисопролол, имеют сбалансированный клиренс, что обуславливает их применение у больных с ГБ с нарушением функции печени и почек.

## ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ БАБ

БАБ входят в основную группу антигипертензивных препаратов. По способности снижать САД и ДАД они не уступают диуретикам, блокаторам кальциевых каналов, ингибиторам

ТАБЛИЦА 1

Основные параметры фармакокинетики  $\beta$ -адреноблокаторов

Препараты	Липофильность	Биодоступность, %	Период полужизни, ч	Выведение, %	
				печенью	почками
Атенолол	-	40-60	6-9	10	90
Метопролол	+++	50	3-4	100	0
Пропранолол	+++	30	2-5	100	0
Бисопролол	++	80-90	10	50	50
Бетаксоллол	+++	80-90	14-22	85	15
Карведилол	+++	20-25	6-7	100	0
Небиволол	++	12-45	10-40	60	40
Целипролол	+	30-70	5-6	40	60

АПФ. Согласно рекомендациям по лечению АГ Европейского кардиологического общества, дополнительными показаниями к назначению БАБ являются тахикардия, наличие стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда.

Медикаментозное лечение АГ должно осуществляться регулярно и длительно, лекарственные препараты, которые назначаются с этой целью, должны хорошо переноситься больными и быть удобными в применении.

Благодаря многовекторности фармакодинамики, БАБ часто используются в лечении АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца. Такие препараты, как карведилол, бисопролол, метопролол, широко используются в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Результаты многоцентровых исследований доказали, что метопролол XL (MERIT-NE), бисопролол (SIBIS-III), карведилол (COPERNICU) успешно применяются у больных с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью. Карведилол приводит к снижению общей смертности на 65%, бисопролол, метопролол — на 34% [10].

При длительном применении БАБ у больных с АГ отмечается обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Это является одним из критериев эффективности антигипертензивного лечения.

К числу наиболее эффективных кардиоселективных БАБ относится бисопролол, избирательность действия которого в отношении рецепторов существенно превосходит таковую у атенолола и метопролола. Период полувыведения бисопролола из организма составляет 10-12 ч. Это позволяет использовать его 1 раз в сут.

В ходе двойного слепого рандомизированного исследования BASOMET было показано, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени эффективности снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень САД и ЧСС при физической нагрузке. Таким образом, бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией [3-6].

При этом в дозе 10-20 мг/сут. бисопролол вызывал достоверное уменьшение на 11% индекса массы миокарда левого желудочка. У препарата не выявлено ухудшения таких показателей углеводного обмена, как уровень гликозилированного гемоглобина, уровень глюкозы натощак, отрицательного влияния на липидный спектр крови [6].

Такие БАБ, как карведилол и небиволол, наряду с  $\beta$ -блокирующими свойствами обладают отчетливой вазодилатирующей активностью.

Небиволол не только представляет собой высоселективный  $\beta$ -адреноблокатор, но и оказывает модулирующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов с последующей вазодилатацией. Этот препарат, в отличие от других БАБ, ингибирует пролиферацию гладкомышечных эндотелиальных клеток коронарных сосудов и способствует умеренному апоптозу клеток [7]. Небиволол оказывает позитивное влияние на липидный и углеводный обмен. На фоне терапии последним уровень триглицеридов снижается на 13%, а общего холестерина — на 8% [8].

Сравнительная оценка влияния небиволола и метопролола на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с АГ показало преимущество небиволола. Он повышал активность эндотелиальной NOсинтетазы, улучшая вазомоторные показатели эндотелия [7, 8].

Исследования, проведенные по изучению карведилола у больных с АГ, показали, что этот препарат является высокоэффективным антигипертензивным средством, гипотензивное действие которого отмечено у 88,4% больных с АГ. По данным суточного мониторинга АД, карведилол за 16 недель приема снижал показатели САД и ДАД на 53,2%, улучшая систолическую гемодинамику. При приеме в течение 4 мес. препарат вызывал умеренный регресс гипертрофированного миокарда и улучшал внутрисердечную гемодинамику [9].

Заслуживает особого внимания вопрос о комбинации БАБ с другими лекарственными средствами. Они совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в кардиологии.

У больных с АГ со стенокардией БАБ хорошо сочетаются с нитратами и нивелируют их способность увеличивать ЧСС.

Оправдано сочетание БАБ с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК). При этом наблюдается взаимное усиление гипотензивного эффекта и ослабляются побочные действия каждого из препаратов в отдельности.

Нежелательно использовать БАБ с фенилалкиламиновыми БКК. При их сочетании наблюдается усиление отрицательного инотропного и хронотропного эффектов. БАБ хорошо сочетаются с диуретиками любого подкласса, с ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов, что усиливает гипотен-

звивний ефект используемых комбинаций.

Однако следует отметить, что БАБ нередко вызывают побочные эффекты. В первую очередь, со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, артериальная гипотензия, нарушение атриовентрикулярной проводимости. При применении неселективных БАБ возможен бронхоспазм. При длительном применении БАБ может наблюдаться ухудшение липидного спектра плазмы крови (увеличивается количество липопротеидов низкой и очень низкой плотности). Возможно нарушение функции центральной нервной системы в виде утомляемости, головокружения, нарушения сна, депрессии. Кроме того, отмечены диспептические расстройства в виде тошноты, рвоты, диареи. Существует ряд состояний, когда применение БАБ невозможно или нежелательно. БАБ нельзя назначать больным с бронхиальной астмой, синдромом слабости синусового узла, выраженной атриовентрикулярной блокадой (2-й степени и выше), выраженной синусовой брадикардией (при ЧСС < 50 в мин.).

С осторожностью следует использовать БАБ при нарушениях периферического кровообращения. Существует мнение, что БАБ нежелательно назначать при сахарном диабете. Однако после ряда проведенных исследований был сделан вывод, что селективные БАБ при сахарном диабете 2 типа являются безопасными и не уступают по эффективности ингибиторам АПФ. Однако БАБ не следует назначать при инсулинозависимом сахарном диабете.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что БАБ являются эффективными и безопасными при лечении больных с АГ и в ряде случаев могут принципиально изменить судьбу больного, улучшая качество и продолжительность жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология и терапия. Рекомендации по лечению гипертонии Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертонии. — 1999. — №3. — С.18-22.
2. Рекомендации по лечению сердечной недостаточности / Комитет экспертов ACTION HF // Клиническая фармакология и терапия. — 1999. — С.10-18.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики артеріальної гіпертензії. — 2004. — 83 с.
4. Wicstrand S, Warnold S, Olsson Y. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY Study I.A.M.A. — 1991. — Vol.116. — С.338-346.
5. Bearden D, Allmar R. Systolic hypertension in the elderly program // I. Am. Geriatr. Soc. — 1994. — Vol.42. — P.1143-1149.
6. Celis H., Yodfat V. Systolic hypertension. Europe // Fam. Pract. — 1996. — Vol. 13. — P.138-143.
7. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction in hypertensive patients following 4 weers of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMEN) // Eur. Heart. Four.1 — 1987. — №8. — P.103-113.
8. Brehm R.R., Wolf S.C. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells // Cardiovasc. Res. — 2001. — Vol.49. — P.430-439.
9. Von. Fallols I., Faulhaber H.D. Nebivolol, a beta-blocker of the generation; modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study // Mea Prax. — 2001. — Vol.90. — P.435-441.
10. Carlson W., Oberg K. Clinical pharmacology of carvedilol // S. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol.4. — P.205-218.
11. CIBIS — Investigatars and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study. (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. — 1999. — Vol.353. — P.9-13.

**Л.В.Савченкова, С.М.Горобинська. Клінічні аспекти вживання β-блокаторів при лікуванні артеріальної гіпертензії. Луганськ, Україна.**

**Ключові слова:** клінічна фармакологія, β-блокатори, механізм дії, побічні ефекти, артеріальна гіпертензія.

*На основі аналізу спеціальної літератури і проведених клінічних досліджень представлені дані вживання β-адреноблокаторів при лікуванні артеріальної гіпертензії. Наведені класифікація, механізм дії, побічні ефекти та сумісність з іншими препаратами β-блокаторів. Підкреслена перевага вживання даної групи лікарських засобів при лікуванні хворих на артеріальну гіпертонію.*

**I.V.Savchenkova, S.M.Gorobinska. The clinical aspects of the use of β-adrenoblockers for treatment of arterial hypertension. Lugansk, Ukraine.**

**Key words:** clinical pharmacology, β-adrenoblockers, mechanism of action, side effect, arterial hypertension.

*The data of the use of β-adrenoblockers for the treatment of arterial hypertension based on analysis of special literature and conducted clinical researches are shown. Classification, mechanism of action, side effects and compatibility of β-adrenoblockers with other preparations are given. Advantage of the use of this group preparation for the treatment of arterial hypertension is underlined.*

*Надійшла до редакції 12.07.2009 р.*