

# Роль $\beta$ -блокаторов в лечении артериальной гипертензии

*Е.В. Ощепкова*

$\beta$ -блокаторам (ББ) отведена значительная роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), где используются антигипертензивный, антиишемический и антиаритмический эффекты этой группы препаратов. В последние годы доказана эффективность некоторых ББ при лечении больных сердечной недостаточностью.

Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) является одним из механизмов развития эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). История ББ ведется с момента открытия адренорецепторов в 1948 г. R. Ahlquist, который выделил два типа адренорецепторов ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Посредством этих рецепторов реализуются эффекты катехоламинов (КА) в СНС. В начале 1960-х годов был создан первый неселективный ББ – пропранолол, а затем кардиоселективный – атенолол. За эти работы профессор J. Black получил Нобелевскую премию. В последующие годы проводились интенсивные экспериментальные и клинические исследования по изучению типов адренорецепторов, их локализации по отношению к синапсу, в различных органах, выяснялись их физиологические эффекты при помощи агонистов и антагонистов. В настоящее время в СНС различают  $\beta_1$ ;  $\beta_2$  (недавно выделены –  $\beta_3$ );  $\alpha_1$ ;  $\alpha_2$  и допаминэргические рецепторы. Используя фундаментальные исследования, фармакологи разработали множество лекарственных препаратов, воздействующих

на тот или иной тип рецептора. Они применяются при сердечно-сосудистых, бронхолегочных и других заболеваниях уже на протяжении 40 лет.

ББ являются конкурентными антагонистами норадреналина (НА) и адреналина (А), взаимодействуя с  $\beta$ -адренорецепторами, блокируют токсическое воздействие КА на сердечно-сосудистую систему (ССС). При повышенной активности СНС эффект блокады выражен сильнее, например при физической нагрузке стимулированная ЧСС урежается под действием ББ в большей степени, чем в покое. В таблице показано распределение типов рецепторов в некоторых органах и тканях и их физиологический ответ при стимуляции. Стимуляция  $\beta$ -рецепторов приводит к выделению ренина, вазодилатации, бронходилатации, учащению ЧСС, увеличению сердечного выброса, повышению секреции ин-

сулина, гликогенолизу, глюконеогенезу в печени и скелетных мышцах.

ББ представляют собой неоднородную группу веществ, различающихся по фармакодинамическим свойствам. Относительно способности блокировать тип рецептора различают неселективные ББ, блокирующие оба типа рецепторов (пропранолол, пиндолол, окспренолол, соталол, надолол и др.), и селективные, воздействующие на  $\beta_1$ -рецепторы, расположенные преимущественно в сердце, почках, ЦНС (атенолол, метопролол, бетаксолол, ацебутолол, бисопролол, небиволол). Некоторым ББ свойственна внутренняя симпатомиметическая активность (пиндолол, целипролол, лабетолол, ацебутолол). Селективность ББ в некоторой степени является относительной и имеет место только при назначении малых и средних терапевтических доз. В таких дозах селективные

Таблица

Орган, ткань	Тип рецептора	Физиологические эффекты
Миокард	$\beta_1 > \beta_2$	Повышение сократимости и ЧСС
Мышцы бронхов	$\beta_2$	Бронходилатация
Гладкие мышцы сосудов	$\alpha_1$	Вазоконстрикция
	$\alpha_2$	Вазоконстрикция
	$\beta_2$	Вазодилатация
	$\beta_1$	Вазодилатация (коронарные сосуды)
Жировая ткань	$\alpha_2$	Подавление липолиза
	$\beta_2 > \beta_1$	Стимуляция липолиза
	$\beta_3$	Стимуляция липолиза
Тромбоциты	$\alpha_2$	Агрегация
Печень	$\alpha_1$	Гликогенолиз
	$\beta_2$	Гликогенолиз, глюконеогенез
Поджелудочная железа	$\alpha_2$	Подавление выделения инсулина
	$\beta_2$	Стимуляция выделения инсулина
Симпатические окончания	$\alpha_2$	Подавление выделения НА
Скелетные мышцы	$\beta_2$	Стимуляция выделения НА
	$\beta_2$	Гликогенолиз
Почки	$\beta_1$	Выделение ренина
ЦНС	$\beta_1, \beta_2$	Повышение АД (?)
	$\alpha_2$	Снижение АД

## Елена Владимировна

**Ощепкова** – докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией профилактики артериальной гипертензии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва.

ББ мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые через  $\beta_2$ -рецепторы: бронходилатацию, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, вазодилатацию.

ББ подразделяются на липо- и гидрофильные по способности растворяться в жирах или воде, что и определяет их фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Липофильные (метопролол, окспренолол, пропранолол, бетаксол и др.) инактивируются в печени, в связи с чем их следует назначать с осторожностью в уменьшенных дозах при заболеваниях печени, циррозах, печеночной недостаточности. Эти препараты имеют меньший период полувыведения (1–5 ч), чем гидрофильные, а следовательно, и более короткий период действия. Гидрофильные (атенолол, надолол, ацебутолол) выводятся почками, меньше проникают в мозговую ткань, в связи с чем обладают меньшими побочными эффектами в отношении ЦНС. Они имеют больший период полувыведения (6–24 ч). Биспролол, целипролол, пиндолол являются гидро- и липофильными препаратами.

ББ вызывают отрицательные хронический, дромо-, батмо-, и инотропные эффекты; повышают чувствительность барорефлекса, снижают активность СНС, уменьшают секрецию ренина в почках, ингибируют образование ангиотензина II (АII) в сосудистой стенке, усиливают секрецию предсердного натрийуретического фактора, тормозят секрецию инсулина, ингибируют апоптоз в миокарде, агрегацию тромбоцитов, уменьшают “стрессовую” нагрузку на атеросклеротическую бляшку (АБ), предупреждают ее разрыв, увеличивают активность кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикула [1]. Антигипертензивный эффект ББ реализуется посредством снижения сердечного выброса, ингибирования ренина и образования АII, уменьшения выделения НА в симпатических нейронах и снижения центральной вазомоторной активности. У ББ небиволола имеется мягкое вазодилатирующее свойство за счет высво-

бождения релаксирующего фактора NO из эндотелия сосудов.

ББ являются препаратами выбора при лечении АГ из семи антигипертензивных препаратов (АГП), рекомендованных экспертами ВНОК, благодаря отчетливой антигипертензивной активности, хорошей переносимости и безопасному профилю [2]. ББ относят к классу I с уровнем доказательности А в связи с тем, что накоплены многочисленные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, проведены метаанализы этих исследований, подтверждающие способность ББ достоверно улучшать прогноз больных АГ, т.е. уменьшать риск развития инсультов, инфарктов миокарда, снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В 80–90-х годах прошлого столетия проводились сравнительные исследования ББ с плацебо и с тиазидными диуретиками. Так, в исследовании STOP у пожилых больных, получавших ББ (метопролол, пиндолол или атенолол), отмечалось достоверно меньше всего причин, приводящих к смерти от ССЗ и случаев внезапной смерти, чем в группе плацебо. В исследовании MAPNU наблюдался идентичный гипотензивный эффект на метопрололе и тиазидных диуретиках, но смертность от ССЗ была достоверно ниже у больных, принимавших метопролол. Аналогичный эффект не отмечен в исследовании MRC (лечение пожилых лиц с АГ), в котором тиазидный диуретик превосходил эффект атенолола по предупреждению смертности от ИБС. Метаанализ крупных рандомизированных исследований по влиянию ББ на течение заболевания подтверждает их способность предупреждать развитие инсульта и сердечной недостаточности по сравнению с плацебо [3]. В другом метаанализе 17 крупных исследований (Collins R. et al., 1990) оценивался эффект ББ и диуретиков (Д) у 47653 больных АГ среднего и пожилого возраста в течение 5 лет. Снижение АД в процессе лечения (на 10–12 мм рт. ст. систолического и 5–6 мм рт. ст. диастолического) приводило к снижению случаев первичного инсульта на  $38 \pm$

$\pm 4\%$ , ИБС на  $16 \pm 4\%$  и уменьшению смертности от ССЗ на  $21 \pm 4\%$ .

Было установлено, что степень снижения риска инсульта, инфаркта миокарда была пропорциональна выраженности гипотензивного эффекта, достигнутого в процессе лечения, и не зависела от возраста больных и исходного уровня АД. Сравнение церебропротективных эффектов ББ и Д в исследованиях MRC (у молодых и пожилых), IPPPSH и HAPPHY не выявило между ними преимуществ.

Сравнение ББ с антагонистами кальция (АК) и ингибиторами АПФ (ИАПФ) в более поздних исследованиях также не выявило достоверных различий в антигипертензивных, церебро- и кардиопротективных эффектах [1, 4]. В метаанализе, включавшем исследование UKRDS (сравнение атенолола с каптоприлом), STOP-Hypertention (Д или ББ в сравнении с ИАПФ или дигидропиридиновым АК), CAPPP (Д или ББ в сравнении с каптоприлом) и NORDIL (Д или ББ в сравнении с дилтиаземом), ИАПФ продемонстрировал идентичный профилактический эффект Д и ББ у больных АГ в отношении церебро- и кардиоваскулярных осложнений, а АК оказались более эффективными для предупреждения инсультов (на 13%). Однако при этом риск инфаркта миокарда был выше на 19% по сравнению с ББ и Д [5]. Только в одном исследовании LIFE ББ атенолол показал меньшую эффективность в сравнении с блокатором рецепторов ангиотензина II лозартаном в отношении профилактики первичного инсульта при длительном применении у больных АГ и выраженной ГЛЖ (по ЭКГ-критериям). Вместе с тем смертность и частота инфаркта миокарда была сходной в обеих группах [1].

В последнее время дискутируется вопрос о возможном диабетогенном эффекте ББ и Д, возникающем при длительном лечении больных АГ, в противовес ИАПФ, которые, как предполагают, предотвращают его развитие. Известно, что ИАПФ повышают инсулинрезистентность, улучшают гликемический профиль у больных с СД путем повышения кровотока в скелетных

мышцах, улучшения сигнальной передачи транспорта инсулина на клеточном уровне, повышения активности брадикинина, который стимулирует захват глюкозы в инсулинрезистентных участках скелетных мышц. В эксперименте выявлена способность ИАПФ снижать содержание свободных жирных кислот, что также улучшает инсулинрезистентность.

Странники этой точки зрения на основании ретроспективного анализа ряда исследований (CAPPP, HOPE) показывают, что риск развития сахарного диабета (СД)\* при лечении ИАПФ уменьшается на 20–34% [6, 7, 20]. В исследовании LIFE новых случаев СД на фоне терапии лозартаном было на 25% меньше, чем при использовании ателолола [8]. Признавая факт, что ИАПФ, а также блокаторы АII (БРА II), улучшая гликемический профиль, могут в некоторой степени предупреждать развитие новых случаев СД у больных АГ, по-видимому, предрасположенных к нему, оппоненты точки зрения о диабетогенном эффекте ББ и Д [6, 8–10, 19] противопоставляют следующие доводы:

1) гипертоники в большей степени, чем лица с нормотензией, подвержены риску развития СД в силу часто встречающегося у них метаболического синдрома (МС);

2) для Д риск развития СД составляет 1,2 на 1000 пациентов/лет, а для ББ – 7,3/1000 пациентов/лет при сравнении с плацебо, что свидетельствует о невысоком абсолютном риске;

3) абсолютный риск развития СД на фоне лечения ИАПФ и БРА II уменьшается только на 2–3% по сравнению с другими режимами терапии. Кроме того, данные о развитии новых случаев СД получены при ретроспективном анализе с использованием разных критериев диагностики СД, а в ряде исследований его диагностика осуществлялась врачами общей практики.

На сегодняшний день вопрос о развитии новых случаев СД при антигипертензивной терапии (АГТ) остается открытым: имеет ли место антиди-

бетическое действие ИАПФ и БРА II или негативные эффекты ББ и Д? Основным доводом на сегодняшний день является то, что ББ и Д практически во всех проведенных исследованиях достоверно уменьшают риск развития осложнений АГ.

К метаболическим неблагоприятным эффектам ББ относят повышение триглицеридов (Тг), некоторое снижение ХС ЛВП, снижение толерантности к глюкозе, увеличение инсулинрезистентности, повышение мочевой кислоты в крови [10]. У современных кардиоселективных ББ, в отличие от кардионеселективных, эти эффекты при использовании средних терапевтических доз выражены минимально или отсутствуют.

Так, бисопролол – высокоселективный ББ, у которого соотношение  $\beta_2$  к  $\beta_1$  блокирующих активностей составляет 1 : 75 (в то время как у ателолола и бетаксолола – 1 : 35, метопролола – 1 : 20), не оказывает негативного влияния на углеводный обмен, что подтверждено рядом исследований. У здоровых добровольцев при оценке эффектов трех ББ – бисопролола, пропранолола и метопролола – на введение инсулина установлено, что при использовании бисопролола длительность гипогликемической фазы и другие показатели реакции не отличались от плацебо [11]. В другом исследовании изучалось влияние бисопролола на инсулинрезистентность по сравнению с ИАПФ (лизиноприл), используя индекс чувствительности, равный скорости введения глюкозы, соотношенной к уровню инсулина в плазме, умноженной на среднюю концентрацию глюкозы. При этом бисопролол не повышал инсулинрезистентность [12]. Также он не ухудшал углеводный обмен у пожилых лиц с АГ и у больных АГ и СД (Т. Haneda et al., 1998). Изучалось влияние бисопролола на углеводный и липидный метаболизм у больных АГ и МС. Трехмесячная терапия с хорошим гипотензивным эффектом не приводила к достоверным изменениям уровня глюкозы натощак, инсулина в крови, гликемического индекса, ухудшению толерантности к глюкозе, а также пока-

зателей липидного обмена: Тг, ХС ЛНП, ХС ЛВП [13]. Более длительные исследования (5 лет) по влиянию бисопролола на липиды крови также подтверждают отсутствие значимых изменений этих показателей [12, 14].

В патогенезе МС установлен факт повышенной активности СНС (прямая регистрация активности симпатических нервов в скелетных мышцах, повышенный уровень НА в крови). Некоторые исследователи обнаруживают эти изменения до повышения уровня инсулина в крови, считая их первичными в развитии МС. Повышение инсулина – компенсаторной реакции, возникшей в ответ на инсулинрезистентность, в свою очередь, стимулирует активность СНС, тем самым усугубляя инсулинрезистентность. Гиперинсулинемия вызывает анаболический эффект, активизирует процессы липогенеза и отложение жира в жировых депо, угнетает активность липазы, стимулирует образование Тг и т.д. Образуется порочный круг [13, 15]. Повышенная СНС, в свою очередь, способствует формированию ГЛЖ, которая рано и часто встречается у больных МС и является фактором риска развития внезапной смерти вследствие опасных нарушений ритма сердца. Сказанное выше определяет целесообразность применения у больных с АГ и МС высококардиоселективных ББ, используя наряду с антигипертензивной активностью их антиаритмические и антиишемические свойства.

В 70–80-х годах прошлого столетия ББ, так же как и Д, считались небезопасными для лечения больных АГ и СД в связи с их неблагоприятными метаболическими свойствами. Однако анализ исследований тех лет с использованием ББ и Д (HDFP, SHEP) показал, что у больных СД, которые также включались в исследования, наблюдался более выраженный кардиопротективный эффект, чем у больных без СД. Анализ терапевтической эффективности у этой категории больных в последующих исследованиях (HOT, CAPPP, ACEI, SYST-Eur, ALLHAT и др.), в которых применялись все классы препаратов: тиазидные Д, ББ,

\* Речь в статье идет об СД 2-го типа.

ИАПФ, БРАII и АК, показал достоверное снижение риска развития инсульта, инфаркта миокарда и смертности от ССЗ. Причем степень снижения риска была выше, чем у больных без СД [6, 16]. Тем самым подтверждается правило, что интенсивность воздействия выше в группах высокого риска, к которым относятся больные с АГ и СД. Кардиоселективные ББ особенно эффективны для улучшения прогноза у больных СД и ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда) [17].

В крупном проспективном контролируемом, по сути ключевом, исследовании UKPDS было впервые доказано, что прогноз больных сахарным диабетом, в первую очередь, зависит от эффективного контроля артериальной гипертензии. Предупреждение развития макрососудистых осложнений СД (инсульт, инфаркт миокарда, смертельные исходы) возможно только при активном лечении АГ с достижением целевых уровней АД. Контроль уровня глюкозы в большей степени предупреждает микрососудистые осложнения. В настоящее время для больных СД установлен целевой уровень АД – 130/80 мм рт. ст. [2]. В исследовании UKPDS для лечения АГ применялись ИАПФ каптоприл и ББ атенолол, для достижения целевого АД добавлялись другие гипотензивные препараты. После 8,4 лет активного лечения 1148 больных регистрировалось достоверное снижение нефатальных инсультов на 44%, фатальных инсультов на 58%, случаев сердечной недостаточности на 56% в группе больных, достигших целевого АД. Достоверных различий в профилактических эффектах атенолола и каптоприла выявлено не было. В отношении фатальных и нефатальных инфарктов миокарда наблюдалась тенденция к снижению (на 21%). При приеме ББ не было зарегистрировано случаев гипогликемии.

Проведенные исследования демонстрируют необходимость жесткого контроля АД с достижением целевых уровней для улучшения прогноза больных АГ и СД. Этого можно добиться, преимущественно применяя комбинированную терапию. Препаратами

первого выбора могут быть ИАПФ и БР АII, для усиления гипотензивного эффекта могут применяться небольшие дозы тиазидных диуретиков (предпочтительнее индапамид-ретард – диуретик с вазодилатирующими свойствами), АК и ББ (предпочтительнее высококардиоселективные). Особенно они показаны больным с присоединившейся ИБС и/или перенесенным инфарктом миокарда. При назначении ББ нужно помнить о возможности развития гипогликемических эпизодов, в большей степени у кардиоселективных, а также об их свойстве маскировать гипогликемические эпизоды [18].

Эффективность ББ в отношении улучшения клинического состояния и прогноза заболевания доказана у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, имеющих сердечную недостаточность, некоторые виды нарушения ритма сердца (синусовая и суправентрикулярная тахикардия, тахикардия при синдроме WPW, мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия), а также у больных с высоким риском развития внезапной смерти. ББ применяют у пациентов с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией, пролапсом митрального клапана, в предоперационной подготовке при некардиологической операции [4].

Абсолютными противопоказаниями для ББ являются брадикардия (<50–55 уд/мин), синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II–III степени, гипотензия, острая сосудистая недостаточность, шок, тяжелая бронхиальная астма. Хронические обструктивные заболевания легких в стадии ремиссии, компенсированные заболевания периферических артерий начальных стадий могут быть относительным противопоказанием для ББ. Если существует необходимость их назначения по показаниям, предпочтительно назначать малые дозы высококардиоселективных ББ [1].

Результаты контролируемых исследований, так же как данные экспериментальных и клинических исследований, предлагают врачам лишь об-

щую стратегию ведения больных. Конкретная тактика лечения, выбор препарата всегда остаются за лечащим врачом в каждом случае. При этом учитываются особенности клинической картины заболевания, выделяются ведущие патофизиологические механизмы, оценивается поражение органов-мишеней, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний, состояние обменных процессов. При этом ББ не только надежно укрепляют свои позиции среди препаратов для лечения ССЗ, но показания к их применению постоянно расширяются.

### Список литературы

- Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2004. V. 25. P. 1341.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации ВНОК. 2-й пересмотр. М., 2004. 19 с.
- Psaty B.M. et al. // *JAMA.* 1997. V. 277. P. 739.
- Lawes F.G.M.M. et al. // *Stroke.* 2004. V. 35. P. 1024.
- Staessen J.A. et al. // *Lancet.* 2001. V. 358. P. 1305.
- Moser M., Sowers J.R. *Clinical Management of Cardiovascular Risk Factors in Diabetes.* 2nd ed. Caddo, Okla., 2005. 288 p.
- Opie L.H., Schall R. // *J. Hypertension.* 2004. V. 22. № 8. P. 1453.
- Jandeleit-Dahm K.A.M. et al. // *J. Hypertension.* 2005. V. 23. P. 463.
- Moser M. *Clinical Management of Hypertension.* 6th ed. Caddo, Okla., 2002. 280 p.
- Cruickshank J.M. // *Eur. Heart J.* 2000. V. 21. P. 354.
- Leopold G. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* 1986. V. 22. P. 293.
- Fritthz G. // *J. Clin. Basic Cardiol.* 2001. V. 4. P. 229.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром.* М., 2004. 164 с.
- Heinemann L. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* 1995. V. 25. P. 595.
- Tuomilehto J. et al. // *Eur. Heart J.* 2005. V. 7. Suppl. D. P. D18.
- Hsueh W.A. et al. *Contemporary Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes.* Handbooks in Health Care Co. Newtown, Pennsylvania, 2004. 427 p.
- Jonas M. et al. // *Amer. J. Cardiol.* 1996. V. 77. P. 1273.
- Shorr R.I. et al. // *JAMA.* 1997. V. 278. P. 40.
- Moser M. // *J. Hypertension.* 2005. V. 23. № 3. P. 666.
- Verdecchia P. et al. // *Hypertension.* 2004. V. 43. P. 963. ●