



Бета-адреноблокаторы в клинической практике

Д.м.н., профессор М.Г. Бубнова, к.м.н. В.Б. Красницкий

Агонисты β -адренорецепторов – бета-адреноблокаторы (БАБ) – довольно обширная по числу представителей группа препаратов, которые сегодня эффективно применяются при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС). История их клинического использования начинается с 60-х годов XX века, когда они стали применяться при лечении стабильной стенокардии. Современная кардиология немыслима без этого класса препаратов, поскольку они играют важную роль в лечении широкого круга сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Механизмы действия и фармакологические свойства БАБ

Основной механизм действия БАБ – конкурентный и обратимый антагонизм в отношении β -адренергической стимуляции различных органов и прежде всего сердца и сосудов. Это ведет к уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня артериального давления (АД), снижению работы сердца и его потребности в кислороде, предотвращению повреждающего действия катехоламинов и другим позитивным эффектам. Важнейшими характеристиками БАБ с клинической точки зрения являются селективность и продолжительность действия.

БАБ делятся на неселективные, вызывающие конкурентную блокаду β_1 - и β_2 -адренорецепторов, β_1 -селективные, обладающие большим сродством к β_1 -, чем к β_2 -адренорецепторам. Причем подобная избирательная активность у разных препаратов не одинакова. Препараты с высоким индексом избирательности (биспролол, бетаксол, метопролол, небиволол) называют высокоселективными. Селективность является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении в больших (выше терапевтических) дозах [1].

Высокая селективность БАБ снижает риск развития побочных эффектов и расширяет воз-

Бета-адреноблокаторы совершенно объективно можно назвать фундаментом лекарственной терапии при таких тяжелых и социально значимых заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Их клиническая эффективность доказана результатами многочисленных крупных исследований, что нашло свое отражение в международных рекомендациях [1].

В нашей стране ситуация с применением БАБ в клинической практике остается неудовлетворительной. Этот класс препаратов назначается не так активно, как предписывают современные рекомендации, из-за настороженного отношения врачей. К сожалению, частота

применения БАБ особенно низкая именно в группах пациентов высокого кардиоваскулярного риска, т.е. у пациентов, лечение которых может дать максимальную клиническую пользу.

Почему врачи нередко избегают назначения БАБ? Это связано с рядом причин: с определенной переоценкой противопоказаний БАБ, опасностью развития побочных эффектов, потерей времени в связи с необходимостью наблюдения за их действием, но и возможно с недостаточными значениями преимуществ БАБ в сравнении с другими лекарственными средствами. Конечно, выбор того или иного препарата и его применение в силу разных (объективных и субъективных) обстоятельств не всегда является простым делом для практикующего врача.

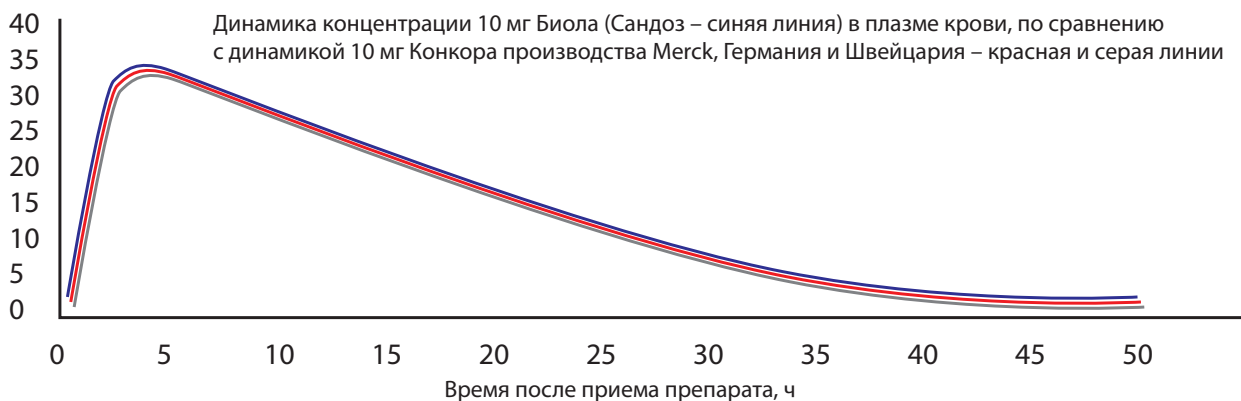


Рис. 1. Средние концентрации бисопролола в плазме крови после однократного приема Биола® и оригинального препарата

возможности их применения при некоторых сопутствующих заболеваниях и состояниях, например, при бронхоспастических заболеваниях (нет блокирования β_2 -адренорецепторов, расположенных в основном в легких). Преимущества применения селективных БАБ перед неселективными проявляются и в других аспектах, которые будут рассмотрены ниже.

Некоторые БАБ (бисопролол, бетаксол, метопролол CR/XL) обладают большой продолжительностью действия и, соответственно, плавным изменением кривой концентрации препарата, что позволяет назначать их 1 раз в сутки и при комбинированной терапии составлять простые, понятные больным схемы лечения, которые легче выполнять.

Анализ поисковых запросов по лекарствам в базе данных интернет-сайта RLSMET.RU (база данных Регистра лекарственных средств России) при обработке свыше 10 млн запросов показал, что в 100 наиболее популярных средств для лечения кардиологических больных среди БАБ вошли препараты бисопролола (12 и 15-е места). Ведущие позиции при назначении бисопролола по совокупности определяются его фармакологическими свойствами.

Бисопролол – БАБ с высокой кардиоселективностью (способностью избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда). Так, индекс селективности для неселективного пропранолола составляет 1,8:1, а для селективных

метопролола – 1:20, атенолола и бетаксола – 1:35, бисопролола – 1:75 [2]. Бисопролол не обладает внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) и мембраностабилизирующим эффектом, что расширяет возможность его применения в кардиологической и терапевтической практике.

Препарат способен растворяться в липидах и воде, быстро всасываться из желудочно-кишечного тракта. Длительный период полувыведения (9–12 ч) с пиком действия через 2–4 ч после приема. Продолжительность действия 24 ч, что позволяет сократить кратность его приема до одного раза в сутки. На фармакокинетику бисопролола не влияет прием пищи, нарушение функции почек и печени (двойной путь выведения из организма), пожилой возраст. Зависимость фармакокинетики от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие.

В настоящее время в России зарегистрирован новый генерик бисопролола – препарат Биол® (компания SANDOZ). Проведенное исследование его биоэквивалентности с оригинальным бисопрололом показало совпадение фармакокинетических кривых после однократного приема 10 мг препарата (рис. 1).

Врачу, применяющему БАБ в своей практике, следует помнить, что их адекватный режим дозирования зависит от клинического статуса больного и свойств вы-

бранного препарата.

Применение и эффективность БАБ

Основные показания к клиническому применению БАБ четко обозначены для многих ССЗ и их назначение во многих клинических ситуациях давно стало общепринятым. Они могут назначаться также при других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся сердечно-сосудистыми симптомами (тахикардией, желудочковой экстрасистолией, повышением уровня АД), если последние требуют лекарственной коррекции.

Инфаркт миокарда и постинфарктный период. При отсутствии противопоказаний к применению БАБ во время острой фазы инфаркта миокарда (ИМ) пероральное (в таблетках) назначение БАБ показано всем больным (по рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), класс рекомендаций I и уровень доказательности A) с первого дня от начала заболевания [1]. Цели назначения в данной ситуации БАБ:

- 1) купирование болевого синдрома;
- 2) ограничение размеров инфаркта;
- 3) предупреждение развития тяжелых аритмий.

Это связано с такими эффектами БАБ как уменьшение ЧСС, уровня АД, напряжения стенки левого желудочка и, соответственно, потребности миокарда



Таблица 1. Клинические эффекты БАБ для вторичной профилактики после ИМ (ЕОК)

Условия/показания	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Повышение выживаемости	I	A
Профилактика повторных ИМ	I	A
Первичная профилактика внезапной смерти	I	A
Улучшение функционального класса и замедление прогрессирования СН	I	A
Предупреждение/лечение поздних желудочковых аритмий	IIa	B

в кислороде, а также подавление гиперактивности симпатико-адреналовой системы (САС) и электрической нестабильности миокарда. При упорном болевом синдроме, не поддающемся действию наркотических средств, повторных эпизодах ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, тахикардии и аритмиях, особенно в первые часы-сутки ИМ показано внутривенное применение БАБ [1, 3].

Длительный (неопределенно долгий) пероральный прием БАБ рекомендован всем пациентам, пережившим ИМ и не имеющим в настоящее время противопоказаний (ЕОК, класс рекомендаций I и уровень доказательности A) (табл. 1).

Классы рекомендаций:

- класс I – доказано, что процедура или вмешательство полезно и эффективно;
- класс II – противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о пользе/эффективности процедуры или вмешательства;
- класс IIa – доказательства свидетельствуют в пользу процедуры или вмешательства.

Уровни доказательств:

- A (наивысший) – ≥ 2 рандомизированных исследований или метаанализ;
- B (промежуточный) – одно рандомизированное исследование или крупные нерандомизированные исследования;
- C (низкий) – соглашение экспертов, малые или ретроспективные исследования, регистры.

Несколько крупных исследований показали, что кардиопротективный эффект БАБ не зависит от наличия или отсутствия их β 1-селективности, но отчетливо связан с такими дополнительными свойствами как ВСА и липофильность. Результаты крупных исследований ($n > 35\ 000$ постинфарктных больных) свидетельствуют о том, что назначение БАБ улучшает выживаемость на 25% за счет снижения частоты смертей от ССЗ, внезапной сердечной смерти (ВСС) и повторных ИМ [1]. При этом наиболее выраженное кардиопротективное действие у больных после ИМ оказывают липофильные препараты – бетаксол, карведилол, метопролол и т.д. (снижают смертность на 30%) без ВСА (снижают смертность в среднем на 28%). В тоже время ни

БАБ с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол), ни гидрофильные препараты (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у больных после ИМ [4].

Эффективность и безопасность бисопролола проверялась в ряде исследований [5, 6]. При сравнении бисопролола с атенололом кардиопротективные эффекты после ИМ были установлены только для бисопролола [7, 8].

Лечение БАБ позволяет снизить ежегодную смертность у 100 постинфарктных больных на 1,2 смертей; иными словами, чтобы избежать одной смерти около 84 пациентов должны принимать БАБ в течение года. Наилучших результатов от долгосрочного лечения БАБ удается достичь у пациентов с высоким риском – после крупноочаговых или передних ИМ.

Сегодня считается, что польза от назначения БАБ – снижение смертности и частоты повторных ИМ может перевешивать возможный риск, даже у больных с сахарным диабетом I типа, хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ), тяжелым атеросклерозом артерий

Таблица 2. Клинические эффекты БАБ при хронической стабильной ИБС (без предшествующего ИМ) (ЕОК)

Условия/показания	Класс	Уровень
Улучшение выживаемости	I	C
Предупреждение развития инфаркта миокарда	I	B
Предупреждение/лечение ишемии	I	A



нижних конечностей, длиной интервала PR до 0,24 с и умеренной левожелудочковой СН [1]. Однако необходимо помнить, что такие больные требуют пристального наблюдения и вмешательства в случае развития побочных эффектов [1, 3].

ИБС: стабильная стенокардия. БАБ обладают выраженным антиангинальным или антиишемическим действием, сравнимым с таковым у нитратов и антагонистов кальция, поэтому они вместе с последними входят в группу препаратов первого ряда у больных ИБС, страдающих стабильной стенокардией [9].

Назначение БАБ приводит к уменьшению числа приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина и нитратов среднего и длительного действия. Они уменьшают гемодинамическую реакцию (за счет снижения ЧСС и АД) и потребление миокардом кислорода при физической нагрузке (ФН). В результате у больных улучшается переносимость ФН и снижается выраженность ишемии при ней. **БАБ показаны всем пациентам со стабильной стенокардией (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) и их следует рассматривать как первый шаг терапии этой категории больных и больных с другими эквивалентами ишемии.** При этом БАБ у больных, которые никогда не переносили ИМ, назначают с целью терапии ишемии, профилактики ИМ и улучшения выживаемости (табл. 2).

Хорошо известно, что хронический стресс и острые стрессовые ситуации имеют прямое отношение к формированию АГ и манифестированной ИБС, а также являются одной из причин нестабильности их течения. Снижая реактивность САС и предохраняя сердце от повреждающего действия дополнительного выброса катехоламинов, БАБ защищают больного от стресса и его негативных последствий. Эта уникальная способность делает БАБ незаменимыми в лечении стенокардии, ИМ и профилактике сердечно-сосудистых осложнений. В пони-

мании кардиологов это свойство обозначается как кардиопротекция, хотя оно имеет, конечно, более широкое значение.

По данным нескольких крупных эпидемиологических исследований, выявлена прямая корреляционная связь между ЧСС в покое и смертностью: общей, сердечно-сосудистой и от других причин [10, 11, 12]. При изучении роли ЧСС в прогнозе ряда заболеваний обнаружено, что ее увеличение сопряжено с повышенным риском ВСС [13], а также (при ЧСС > 80 уд/мин) с вероятностью разрыва атероматозной бляшки [14]. Высокая ЧСС у больных ИБС – независимый фактор риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также предиктор нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Все это делает необходимым использование лекарственных средств, эффективно снижающих ЧСС, среди которых БАБ по праву занимают лидирующую позицию.

Назначая БАБ, необходимо добиваться отчетливой блокады β -адренорецепторов, на что указывает уменьшение ЧСС до оптимального уровня 55–60 уд/мин. Более того, по рекомендациям Американской ассоциации кардиологов у больных тяжелой стенокардией при назначении БАБ можно добиваться снижения ЧСС до 50 уд/мин, если при этом не возникает неприятных ощущений и не развивается АВ-блокада [9].

Поскольку чувствительность к БАБ у разных больных не одинакова, необходимый эффект может достигаться при разных дозах препарата. Однако если у больного нет признаков СН, лечение препаратом можно начать сразу в средней эффективной и, как правило, безопасной дозе (например, 100 мг метопролола, 5 мг бисопролола и т.д.) и затем в зависимости от реакции ЧСС уменьшить или увеличить ее.

При выборе БАБ большое значение имеет доказанная эффективность, хорошая переносимость и удобство его приема, например, 1 раз в сутки. К таким

БАБ относится бисопролол, продемонстрировавший свою хорошую антиангинальную активность в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [15]. Через 4 недели лечения бисопрололом (в дозе 10 мг/сут) число эпизодов ишемии миокарда снизилось с 8,1 до 3,2, общая продолжительность ишемии миокарда сократилась с 99,3 до 31,3 мин (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ), достоверно уменьшилось и число ишемических эпизодов в опасные утренние часы. По всем изучаемым показателям ишемии миокарда бисопролол был эффективнее нифедипина. При этом риск неблагоприятных исходов ИБС на фоне бисопролола был достоверно ниже (22,1% против 33,1% нифедипина, $p = 0,033$). Значит, бисопролол не только обладает выраженным антиишемическим действием, но и улучшает прогноз при стенокардии.

Согласно рекомендациям ЕОК, БАБ (преимущество кардиоселективным) следует титровать до полной дозы, принимая во внимание необходимость 24-часовой защиты миокарда от ишемии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Артериальная гипертензия. В настоящее время БАБ входят в состав пяти основных антигипертензивных препаратов (АГП), рекомендуемых экспертами ЕОК для лечения АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [1, 16]. По способности снижать уровни АД они не уступают другим АГП.

В последние годы разгорелась острая дискуссия о месте БАБ в стратегии антигипертензивного лечения. Этому способствовали исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и проведенные метаанализы по оценке эффективности БАБ первых двух поколений (неселективного БАБ короткого действия – пропранолола, неселективных БАБ с внутренней симпатомиметической активностью – пиндолола, окспренолола и селективного гидрофильного атенолола), по-



Таблица 3. Показания к применению БАБ при ХСН [1]

Условия/показания	Класс	Уровень
У всех стабильных пациентов с клинически выраженной СН и ФК II и IV, сниженной фракцией выброса ЛЖ	I	A
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ	I	A
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ в анамнезе	I	B
ХСН с сохраненной систолической функцией	IIa	C
Острая компенсаторная СН после острого ИМ	IIa	B
Стабильные больные после эпизода острой декомпенсации ХСН	I	A

казавших сомнительный эффект этого класса препаратов как АГП «первого ряда» в предупреждении ССО.

Почему так произошло? Во-первых, ателолол показал свое преимущество перед плацебо только в снижении риска развития мозгового инсульта (МИ), но не риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти (ССС) (данные метаанализа 5 исследований с включением 6825 пациентов с АГ) [17]. Во-вторых, ателолол был менее эффективен при сравнении с другими АГП в снижении риска развития МИ, общей смертности и ССС [18]. Главный вывод, который был сделан, что именно БАБ первых двух поколений и селективный ателолол не являются оптимальными АГП для использования в рутинной практике с целью профилактики ССО.

При лечении АГ предпочтительнее следует отдавать пролонгированным (действующим 24 часа и предотвращающим утренние подъемы АД) и высокоселективным БАБ. Согласно рекомендациям ЕОК по лечению АГ, дополнительными показаниями к назначению БАБ, т.е. делающими их выбор оптимальным (ЕОК, класс рекомендаций I, уровень доказательности A), являются наличие стенокардии, перенесенного ИМ, застойной СН, тахиаритмий [1, 16]. Их можно назначать также при АГ у беременных, однако в этом случае речь идет только о кардиоселективных БАБ, не влияющих на сократимость миомеритрия. БАБ показаны для снижения

уровня АД у больных с предположительным или подтвержденным диагнозом диссекции аорты (ЕОК, класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

Сердечная недостаточность. Одним из тяжелых последствий ИБС, АГ и других ССЗ является ХСН. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3–10 раз больше, чем в европейских странах [19]. Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то это показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн человек.

Следует осознать тот факт, что при лечении ХСН БАБ наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретиками – обязательные и постоянные компоненты терапии этого тяжелого заболевания. Их польза очевидна и вытекает из характера воздействия на патогенетические механизмы сердечной декомпенсации и результатов крупных международных исследований.

Хроническая гиперактивация САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) служит причиной наиболее важных нейрогуморальных сдвигов, приводящих к неуклонному прогрессированию ХСН. Поначалу активация САС в ответ на снижение функции сердца носит компенсаторный характер, обеспечивая кратковременный гемодинамический эффект за счет увеличения ЧСС, сократимости

миокарда и сердечного выброса. Однако в дальнейшем в условиях длительной гиперактивации САС этот процесс приобретает неуправляемый характер, так как положительные эффекты нивелируются и начинают преобладать процессы, которые приводят к ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН [20, 21]. БАБ, предупреждая эффекты β-адренергической стимуляции, препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, улучшают структурно-функциональное состояние миокарда, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действия, предотвращают дальнейшую нейрогуморальную активацию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы [21, 22].

Многочисленные плацебо-контролируемые исследования с использованием БАБ, доказали их клиническую эффективность и способность снижать риск смерти у больных ХСН. Это исследования с использованием бисопролола (CIBIS I, CIBIS II, CIBIS III), карведилола (US Carvedilol HF, COPERNICUS, CAPRICORN), метопролола-сукцината (MERIT HF), небивалола (SENIORS), которые убедительно продемонстрировали, что добавление БАБ к стандартной терапии больных ХСН разных функциональных классов (ФК, от II до IV по NYHA) приводит к значительному снижению риска смерти от всех причин и от ССЗ, снижает частоту госпитализаций, улучшает ФК ХСН, замедляет ее прогрессирование не



только по сравнению с плацебо, но и в некоторых ситуациях даже превосходит эффект ИАПФ [23].

Снижение риска смерти от прогрессирования ХСН, по данным вышеперечисленных исследований, составило от 31% (COPERNICUS) до 49% (MERIT-HF) [1]. БАБ достоверно снижают риск ВСС, которое на терапии бисопрололом (CIBIS II) достигло 44%. В данном исследовании показано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН III ФК (NYHA) существенно уменьшает смертность от ХСН (-36%), общую смертность (-34%), причем положительный эффект бисопролола не зависел от степени выраженности СН и ее этиологии [24]. Показания к назначению БАБ при ХСН представлены в таблице 3.

На практике у больных с ХСН следует пользоваться препаратами, доказавшими свою эффективность в сокращении смертности и частоты госпитализаций в крупных рандомизированных исследованиях – бисопрололом, метопрололом сукцинатом контролируемого высвобождения, карведилолом и небивололом, поскольку общность этих эффектов для всего класса БАБ не доказана. Например, отсутствовало влияние на выживаемость буциндолола (BEST), а в исследовании COMET карведилол превосходил метопролол тартрат (не путать с метопрололом сукцинатом (CR/XL), применяемым в MERIT-HF) в продлении жизни больных СН.

Действие БАБ может быть двухфазным, и долгосрочному улучшению может предшествовать эпизод ухудшения состояния, поэтому лечение БАБ следует начинать под тщательным контролем: с малых доз, постепенно повышая их до целевой дозы, доказавших свою эффективность и безопасность в больших клинических исследованиях (табл. 4). Титрование дозы зависит от индивидуальной реакции пациента.

Наиболее ответственный момент – это начало терапии БАБ при ХСН. Главные условия безопасности их применения: ста-

бильное состояние больного (отсутствие симптомов декомпенсации и тяжелой СН), начало лечения с минимальной дозы и постепенное ее титрование с периодичностью 1 раз в 2 недели в течение 1–1,5 мес. Следует избегать назначения верапамила, дилтиазема, антиаритмических и нестероидных противовоспалительных средств [1]. Клинические эффекты БАБ при СН представлены в таблице 5.

Нарушения ритма сердца. В настоящее время при неопасных тахикардиях и экстрасистолии практикующие врачи достаточно часто назначают БАБ, которые относятся к антиаритмическим препаратам (ААП) II класса. БАБ эффективно снижают ЧСС (и препятствуют тем самым прогрессированию СН, например при тахиформе фибрилляции предсердий) и не обладают непредсказуемым проаритмогенным эффектом. БАБ эффективны для предупреждения различных видов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. Однако их не рекомендуют назначать с этой целью у больных с синдромом WPW, так как они способны улучшать проведение по дополнительным проводящим путям, что может привести к резкому увеличению ЧСС и артериальной гипотонии, и даже ВСС.

Доказана их эффективность при профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий, или катехоламин-чувствительной форме рецидивирующей мерцательной аритмии. С этой целью могут назначаться соталол, пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол, в том числе в комбинации с ААП I класса и амиодароном [25, 26]. БАБ позволяют эффективно контролировать ЧСС при постоянной форме фибрилляции предсердий, и их успешно применяют при лечении желудочковых нарушений ритма, в том числе желудочковой тахикардии. Доказано, что они снижают риск ВСС, в связи с чем их назначение обязательно больным с высоким риском этого осложнения [1].

Показания к назначению БАБ

при нарушениях ритма:

- класс рекомендаций I и уровень доказанности A (I A): профилактика фибрилляции предсердий (после острого ИМ, при СН, АГ, экстракардиальных хирургических вмешательствах, после кардиоверсии), пароксизм фибрилляции предсердий (контроль ЧСС), лечение желудочковых аритмий в остром периоде ИМ, после его завершения, профилактика ВСС при СН и после ИМ;
- I B: предсердная очаговая (фокусная) суправентрикулярная тахикардия (профилактика рецидивов), постоянная форма фибрилляции предсердий (контроль ЧСС);
- I C: АВ реципрокная суправентрикулярная тахикардия, трепетание предсердий (контроль ЧСС при хорошей субъективной переносимости);
- IIa A: контроль ЧСС в комбинации с дигоксином при фибрилляции предсердий;
- IIa B: фибрилляция предсердий (с целью кардиоверсии);
- IIa C: предсердная очаговая (фокусная) суправентрикулярная тахикардия (с целью кардиоверсии), очаговая тахикардия из АВ соединения, клинически значимые нарушения при синдроме WPW, трепетание предсердий (контроль ЧСС при плохой субъективной переносимости).

Комбинированное лечение

БАБ совместимы и хорошо сочетаются с большинством кардиологических препаратов. Необходимость в комбинированной терапии с использованием БАБ при АГ, ИБС и ХСН возникает достаточно часто. Это диктуется тем, что лечение указанных заболеваний должно приводить не только к стабильному клиническому улучшению, но снижению риска ССО и смертности. Так, при вторичной профилактике ИБС риск общей смертности существенно и достоверно снижается при использовании БАБ в составе следующих комбинаций [27]:

- комбинация двух препаратов:



Таблица 4. Дозы БАБ, назначаемые больным с СН

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25–50 мг 2 раза в сутки
Метопролол (CR/XL)	12,5–25 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки

БАБ + статин (снижение риска общей смерти -54%), или БАБ + ИАПФ (-36%), или БАБ + аспирин (-62%);

- комбинация трех препаратов: БАБ + статин + аспирин (-83%), или БАБ + иАПФ + аспирин (-66%);
- комбинация четырех препаратов: БАБ + статин + аспирин + ИАПФ (-75%).

«Трудности» терапии БАБ

Побочные действия БАБ. В основном БАБ хорошо переносятся, но при назначении больших доз могут развиваться серьезные побочные эффекты [1]. Знание этих эффектов врачом и пациентом позволяет эффективно управлять ими.

Сердечно-сосудистые неблагоприятные события связаны с развитием синусовой брадикардии, АВ-блокадой. Как правило, эти эффекты развиваются у пациентов с нарушенной функцией синусового узла и АВ-проводения. БАБ могут провоцировать похолодание конечностей и феномен Рейно, а также усугублять симптоматику при тяжелом периферическом атеросклерозе. Тем не менее, у пациентов с наличием периферического атеросклероза позитивные влияния БАБ имеют важное клиническое значение. Перечисленные эффекты менее выражены у препаратов с вазодилатирующими свойствами и у высокоселективных БАБ.

При лечении больных с гипергликемией, метаболическими нарушениями и сахарным диабетом (прежде всего 1 типа) следует отдавать предпочтение кардиоселективным БАБ. Из-

вестно, что клиническая польза от лечения БАБ перевешивает возможный риск развития нарушений углеводного обмена по меньшей мере после ИМ. В исследованиях хорошо показана метаболическая нейтральность бисопролола у ряда пациентов: с дислипидемией, компенсированным сахарным диабетом 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе.

БАБ могут вызывать жизнеугрожающий рост сопротивления в дыхательных путях, и они противопоказаны больным бронхиальной астмой или ХОБЛ с выраженным бронхоспастическим компонентом. У некоторых больных потенциальная польза от БАБ может превышать риск ухудшения бронхиальной проводимости. Наличие в анамнезе бронхиальной астмы следует считать абсолютным противопоказанием для назначения любого БАБ, в то время как при ХОБЛ без бронхоспазма и периферическом атеросклерозе назначение БАБ рассматривается как относительное противопоказание, напротив, их назначение может принести определенную пользу. В литературе приводятся данные исследований, установивших безопасность применения бисопролола у больных стенокардией напряжения и ИМ с сопутствующей ХОБЛ [5, 28].

При применении БАБ возможно также развитие сексуальной дисфункции. Однако указанные и другие хорошо известные побочные эффекты в большей степени присущи неселективным БАБ. Также надо помнить о синдроме отмены БАБ, который раз-

вивается при резкой их отмене вследствие повышенной чувствительности β -адренорецепторов при продолжительном лечении. Чтобы предупредить развитие описанных выше побочных эффектов, на первых порах достаточно сделать правильный выбор БАБ (приоритет высокоселективным).

Факторы, влияющие на эффективность терапии БАБ

Рассчитывая на определенный эффект при назначении БАБ, следует помнить, что существуют факторы, снижающие их эффективность. В литературе имеются сведения об отрицательном влиянии курения на антигипертензивную активность БАБ [29, 30]. Как полагают, в основе этого негативного эффекта у курящих пациентов лежат две причины: активация САС и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции с последующей ишемией органа. Все это поддерживает повышенный уровень АД и ЧСС. Преодоление этого эффекта достигается увеличением дозировки АГП. Однако имеется и другая возможность – выбор более эффективного препарата у этого контингента пациентов.

Интерес привлекает двойное слепое, рандомизированное исследование, демонстрирующее эффективность бисопролола у 94 курящих пациентов с АГ, где сравнивались бисопролол и атенолол [31]. Частота реакции на терапию составила для бисопролола 68% и атенолола 56%, т.е.



Таблица 5. Клинические эффекты БАБ при ХСН (ЕОК)

Условия/показания	Класс	Уровень
Улучшение выживаемости у всех с клинической СН, сниженной фракцией ЛЖ, бессимптомной систолической дисфункцией	I	A
Снижение ЧСС при сохраненной систолической функции	IIa	C
Профилактика ВСС	I	A

антигипертензивная активность бисопролола была выражена у курящих пациентов.

Критерии эффективности терапии БАБ:

- ЧСС в покое 55–60 уд/мин, при тяжелой стенокардии возможно доведение ЧСС до до 50 уд/мин, но при условии отсутствия АВ-блокады и неприятных субъективных ощущений;
- степень бета-адренблокады может оцениваться нагрузочным тестом, при физической нагрузке прирост ЧСС не должен превзойти 75% от исходного уровня;
- снижение уровня систолического АД не ниже 100 мм рт.ст. Что мешает применять БАБ так, как это рекомендуется? В 1990-х гг. в странах Западной Европы только 58% пациентов, перенесших ИМ, принимали БАБ, причем в эффективных дозах их получали только 11% [32]. В настоящее время ситуация с применением БАБ у больных ИБС улучшилась. Так, в исследовании CURAGE (2287 больных) прием БАБ в начале исследования и через 5 лет наблюдения в среднем составил уже 87% [27]. В российском исследовании по физическим тренировкам у больных ИБС после ИМ БАБ на протяжении 1 года наблюдения получали 90% [33].

Анализ амбулаторных историй болезни больных, страдающих стенокардией, в только что завершеном российском исследовании ПЕРСПЕКТИВА с включением 2768 больных показал, что БАБ принимают 78,5% [34]. Ранее в исследовании десятилетней давности АТР-Surveye БАБ полу-

чали 67,8% больных стабильной стенокардией [35]. Причем, если раньше (в исследовании АТР-Surveye) врачи активно назначали атиенолол (49,4% пациентам), то в 2010 году лидирующие позиции (и обоснованно!) занимает бисопролол (в исследовании ПЕРСПЕКТИВА его получали 47,7% пациентов). Назначение атиенолола сократилось до 0,83%.

Однако сегодня не решена главная проблема терапии БАБ – это назначение БАБ в неадекватных дозах. Так, средняя доза бисопролола, назначаемая больным стенокардией, составила 5,96 мг. Отсюда как и десять лет назад у наших пациентов со стенокардией ЧСС не снизилась: $72,8 \pm 0,2$ уд/мин в исследовании АТР-Surveye и $73,8 \pm 0,9$ уд/мин в исследовании ПЕРСПЕКТИВА.

Несмотря на доказанную эффективность БАБ, как это ни парадоксально, имеется ряд субъективных обстоятельств, неоправданно сдерживающих их применение (учитывая частоту назначения и недостаточность применяемых доз) в широкой клинической практике. Со стороны врача это опасение развития побочных эффектов, со стороны пациентов – низкая информированность и приверженность к выполнению врачебных рекомендаций.

Опасение развития побочных эффектов БАБ заставляет врачей использовать малые (неадекватные) дозы препарата, редко их титровать и отменять препарат при достижении ЧСС в покое 60 уд/мин. Часто это необоснованно. Конечно, назначение БАБ, особенно при ХСН или у пожилых больных, требует повторных

визитов к врачу. В известных условиях работы поликлинических врачей такой подход может показаться нерациональным. Хотя, как раз именно применение БАБ в эффективных дозировках и комбинациях позволяет надежно контролировать АД, количество приступов стенокардии и существенно снизить число повторных госпитализаций и, следовательно, повторных обращений к врачу в связи с прогрессированием и ухудшением клинического течения ССЗ. Это хорошо продемонстрировано в исследовании SIBIS-II, где на фоне терапии бисопрололом число госпитализаций в связи – обострением ХСН снизилось на 36% [24], а в исследовании COPERNICUS при лечении карведилолом – на 31% [36].

Конечно, опасения развития побочных эффектов БАБ иногда бывают обоснованными, в особенности при ХСН в начале терапии, когда приходится особенно тщательно титровать их дозу. Однако в целом трудно предположить, что риск развития побочных эффектов настолько высок, насколько часто БАБ не назначаются в составе базисной терапии кардиологических больных.

Таким образом, выбор в пользу проверенных кардиоселективных БАБ, знание показаний и противопоказаний к их назначению, возможность управлять их нежелательными эффектами и объяснения важности их постоянного (долгосрочного) приема больным, которым они рекомендованы, расширяет врачебные возможности применения БАБ в клинической практике. ☺