**Лечение артериальной гипертонии: блокаторы b-адренорецепторов**

В 1948 г. Ahlquist описал существование a- и b-адренорецепторов. В 1958 г. появилось первое сообщение о возможности с помощью фармакологических средств блокировать b-адренорецепторы. Началом клинического применения b-блокаторов можно считать 1964 г., когда была опубликована статья B. Prichard и P. Gillam о лечении артериальной гипертонии (АГ) пропранололом. Во многих странах b-адреноблокаторы являются препаратами первого ряда для лечения АГ, причем впервые это было отмечено в методических рекомендациях ВОЗ в 1983 г. В настоящее время в распоряжении клиницистов имеется широкий выбор препаратов этой группы, которые различаются по своим фармакологическим (табл. 1) и фармакокинетическим (табл. 2) свойствам.

**Фармакологические свойства**

До настоящего времени нет общепринятой классификации b-адреноблокаторов (см. табл. 1). Обычно их разделяют на группы в зависимости от их селективности, наличия внутренней симпатомиметической, мембраностабилизирующей и вазодилатирующей активности [2, 3].

***Селективность***

Принято разделять b-адреноблокаторы ***в зависимости от способности блокировать только b1- или b1- и b2-рецепторы на селективные и неселективные***, при этом выраженность селективности у препаратов значительно варьирует. Так, если принять соотношение способности блокировать *b*1-и *b*2-рецепторы у пропранолола за 1, то для метопролола это соотношение составит 6, для атенолола – 9, бисопролола (Конкора) – 12. Однако следует учитывать, что такая селективность относительна, так как в тканях обычно содержатся рецепторы обоих типов, но преобладает лишь один из видов, кроме того, b-адреноблокаторы действуют на оба типа рецепторов, но на один из них сильнее. Поэтому ***при применении больших доз проявление селективности может уменьшаться***. Кардиоселективность не столько обеспечивает терапевтический эффект, сколько может уменьшать выраженность нежелательных и побочных эффектов.

***Частичный агонистический эффект (внутренняя симпатомиметическая активность)***

Некоторые b-адреноблокаторы, блокируя действие природных агонистов, сами ***обладают способностью стимулировать b1- и/или b2-рецепторы***. Это обусловливает особенности действия таких препаратов на сердце и сосуды. Они не снижают сердечный выброс, частоту сердечных сокращений (ЧСС), уровень ренина в крови. При их применении в меньшей степени выражены бронхоспазм, метаболические нарушения и ухудшение периферического кровоснабжения. Кроме того, при их применении происходит значительное снижение плотности b-адренорецепторов, поэтому при внезапном прекращении терапии синдром отмены может быть менее выражен, чем при использовании препаратов, не имеющих внутренней симпатомиметической активности. В то же время не рекомендуют использовать препараты с внутренней симпатомиметической активностью при лечении больных, имеющих сочетание гипертонии и ишемической болезни сердца (ИБС), так как они не имеют кардиопротективных свойств, не способны предотвращать внезапную смерть от аритмий.

Так, в частности, в исследовании ***IPPPSH*** (International Prospective Primary Prevention Study of Hypertension) не выявлено каких-либо преимуществ окспренолола по сравнению с другими видами терапии в отношении первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у 6357 больных в возрасте 40–64 лет [4].

Некоторые различия в эффектах b-адреноблокаторов в зависимости от наличия у них внутренней симпатомиметической активности представлены в табл. 3.

***Вазодилатирующий эффект***

Некоторые препараты, помимо b-адреноблокирующих свойств, обладают ***способностью блокировать и a-адренорецепторы***. Последнее не только обеспечивает более выраженное снижение артериального давления (АД) за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры сосудов, но и уменьшает выраженность побочных эффектов.

***Мембраностабилизирующий эффект***

Мембраностабилизирующий эффект обусловливает антиаритмические свойства b-адреноблокаторов. Выраженность этого эффекта не коррелирует с антигипертензивным действием. Более того, соталол, который является наиболее эффективным антиаритмическим препаратом, не оказывает значимого влияния на АД. Учет мембраностабилизирующего эффекта необходим для выбора того или иного препарата в определенных клинических ситуациях.

***Биодоступность***

Биодоступность (количество активного вещества, которое всасывается из места введения из лекарственной формы, достигая системного кровотока, откуда оно поступит к месту действия и даст свой эффект) у препаратов типа пропранолола и алпренолола низкая (10–30%), а у препаратов типа бетаксолола, бисопролола, пенбутолола, пиндолола высокая (достигает 80–100%).

Различия в биодоступности зависят от многих причин. Одна из них – это наличие эффекта первичного прохождения через печень (способность препаратов метаболизироваться печенью в процессе всасывания с образованием активных или неактивных метаболитов), характерное в основном для липофильных препаратов. Если метаболиты неактивны и нетоксичны, то это не имеет клинического значения, если же метаболиты активны, как, например, у пропранолола, ацебутолола, алпренолола, то их активность следует учитывать при оценке суммарного действия препарата.

***Пути выведения***

Липофильные препараты (пропранолол) выводятся преимущественно путем метаболизма в печени, а гидрофильные (атенолол) – почками. В соответствии с этими данными должны корректироваться дозы при поражении печени для липофильных препаратов и при поражении почек для гидрофильных. Необходимо учитывать, что ***с возрастом может изменяться клиренс веществ через почки и возникнуть необходимость уменьшения доз гидрофильных препаратов***. В то же время некоторые препараты (бисопролол, ацебутолол, пиндолол) способны выводиться и через печень, и через почки. Таким образом, снижение функциональной способности одной из систем меньше влияет на их выведение, а их применение может быть в ряде случаев более предпочтительным.

***Липофильность***

Способность растворяться в жире определяет возможность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер. Это может оказывать двоякий эффект. С одной стороны, это обусловливает появление такого нежелательного эффекта как депрессия, с другой – может оказывать благоприятное действие на центры блуждающего нерва в головном мозге и снижать частоту смертельных исходов у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, обусловленный аритмиями.

Некоторые из препаратов являются ***высоколипофильными*** (лабетолол, пропранолол, пенбутолол), ***умеренно липофильными*** (метопролол, преналтерол, тимолол, окспренолол, бисопролол), некоторые – ***высокогидрофильными*** (атенолол, ксамотерол, соталол, прокталол, нодалол), некоторые – ***умеренно гидрофильными*** (целипролол, бетаксолол, ацебутолол, пиндолол).

Так, неселективный липофильный препарат пропранолол реально ухудшает качество жизни мужчин с АГ, а гидрофильный селективный атенолол его улучшает. В последнее время полагают, что скорее не липофильность, а отсутствие селективности может определять эти нежелательные эффекты со стороны ЦНС. Новые медленно высвобождающиеся формы препаратов оказывают существенно меньшее побочное действие, не вызывают выраженных колебаний концентрации в плазме крови, а эффекты со стороны ЦНС больше обусловлены значениями максимальной концентрации, чем ее средним уровнем. Не выявлено различий в общем самочувствии и субъективных симптомах у больных с АГ, леченных двумя селективными препаратами – гидрофильным атенололом и липофильным метопрололом в лекарственной форме с контролируемым высвобождением.

На кинетику высоколипофильных препаратов могут влиять такие факторы, как курение, прием других препаратов, вызывающих индукцию (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) или ингибирование (циметидин) метаболизирующих ферментов системы цитохрома Р-450, ускоряя или замедляя соответственно их выведение. Эти факторы не оказывают или имеют незначимое влияние на кинетику гидрофильных, умеренно гидрофильных и умеренно липофильных препаратов, что не требует корректировки их доз.

**Механизм антигипертензивного действия** b-блокаторов сложен и неоднозначен у разных препаратов. Однако все они приводят к более или менее выраженному снижению сердечного выброса за счет отрицательного инотропного (снижение сократимости) и отрицательного хронотропного (снижение ЧСС) эффектов. Важно, что возникающее при этом, особенно в начале терапии, повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) всегда выражено существенно меньше, чем должно было бы быть для данной величины сердечного выброса, что и обеспечивает снижение АД. При длительной терапии выраженность повышения ОПСС становится еще меньшей или вообще исчезает.

Эти гемодинамические эффекты обусловлены способностью препаратов блокировать высвобождение ренина, а в связи с этим уменьшать секрецию ангиотензина и альдостерона, повышать чувствительность барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты, уменьшать высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон, снижать активность сосудодвигательных центров головного мозга (липофильные препараты).

***Важным отличием от других антигипертензивных препаратов является способность b-адреноблокаторов уменьшать выраженность прироста АД и ЧСС в ответ на физическую нагрузку и другие стрессорные влияния***. Это позволяет увеличить хронотропный и инотропный резерв сердца, значительно снизить потребность миокарда в кислороде, что приводит к увеличению физической работоспособности больных и уменьшению выраженности ишемических изменений, вызванных физической нагрузкой. Это свойство b-адреноблокаторов дает преимущество перед остальными препаратами в плане использования их для больных стенокардией.

***Результаты клинического применения***

Несмотря на различия фармакологических свойств, описанных выше, практически все b-адреноблокаторы эффективно снижают АД. Теоретически можно полагать, что неселективные препараты снижают АД менее выраженно за счет имеющейся блокады b2-адренорецепторов и большего роста ОПСС, а препараты, обладающие помимо b-блокирующей еще и a-блокирующей активностью, оказывают более выраженное гипотензивное действие.

***Выраженность эффекта препаратов обычно зависит от их дозы.*** Так, например, через 2–3 мес лечения у больных с легкой и умеренной АГ бисопрололом (Конкором) в суточной дозе 5 мг АД снижалось на 10–12%, в дозе 10 мг – на 14%, а в дозе 20 мг – на 18–20%, увеличивалось также и число больных с положительным эффектом (снижение диастолического АД менее 90 мм рт.ст.) [5].

Аналогично и для карведилола наблюдается усиление эффекта при повышении дозы препарата, но отмечено, что нарастание эффекта существенно более выраженно при увеличении дозы с 12,5 до 25 мг, чем с 25 до 100 мг в сутки.

Полагают, что ***современный гипотензивный препарат должен оказывать достаточно длительное действие и давать эффект при 1–2-кратном приеме***. Это обусловлено тем, что необходимость более частых приемов снижает приверженность больного к лечению и ведет к прерыванию терапии. Для b-адреноблокаторов это имеет еще и особое значение в связи с тем, что перерывы в лечении могут привести к ***синдрому отмены*** – обострению приступов стенокардии, вплоть до развития острого инфаркта миокарда, гипертонического криза, нарушения ритма.

Большинство препаратов этой группы дают достаточно длительный эффект и возможность контролировать АД при 1–2-кратном приеме (см. табл. 2). Продолжительность действия бисопролола, бетаксолола и метопролола превышает действие атенолола, а карведилола – метопролола. b-адреноблокаторы не нарушают циркадного ритма АД у больных АГ.

Для увеличения гипотензивного эффекта b-адреноблокаторов их можно сочетать с препаратами других групп. Рациональное сочетание различных групп препаратов может усиливать их кардиопротективные свойства и снижать выраженность нежелательных эффектов. ***b-адреноблокаторы предпочтительно сочетать с диуретиками, антагонистами кальция дигидропиридинового ряда*** (нифедипин, амлодипин, фелодипин), ***a-адреноблокаторами,*** а также с ***агонистами I1-имидазолиновых рецепторов***.

Менее целесообразное сочетание с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II. Не используют сочетание b-адреноблокаторов с верапамилом или дилтиаземом из-за возможного усиления отрицательного инотропного эффекта и замедления атриовентрикулярной проводимости. Нужно помнить, что даже при общепризнанном благоприятном сочетании b-адреноблокаторов с диуретиками они могут потенцировать нежелательные эффекты на липидный, углеводный и пуриновый обмен, а также вызывать сексуальные расстройства.

При выборе лекарственного препарата для лечения АГ важна не только его способность снижать АД, но и возможность уменьшать факторы риска течения, прогрессирования и неблагоприятных исходов заболевания.

Гипертрофия левого желудочка является одним из факторов, способствующих риску развития нарушений ритма развития ИБС, аритмий и смерти больных АГ. К сожалению, больших проспективных исследований в отношении способности b-адреноблокаторов уменьшать гипертрофию левого желудочка до настоящего времени нет. Метаанализ 109 публикаций, в которых оценен эффект лечения 336 больных, показал, что при длительной терапии b-адреноблокаторами масса левого желудочка уменьшается примерно на 9%, т.е. 0,9 г на снижение 1 мм рт.ст. среднего АД, что близко к эффекту антагонистов кальция и вдвое меньше, чем действие ингибиторов АПФ [6]. При применении высокоселективного длительно действующего препарата ***бисопролола*** указывают, что масса левого желудочка снижается более выраженно (на 14,5%) преимущественно за счет снижения толщины стенок без существенного изменения величины конечно-диастолического объема.

Некоторые b-адреноблокаторы могут ухудшать функцию почек вследствие снижения сердечного выброса и почечной вазоконстрикции. Но ***в большинстве случаев b-адреноблокаторы нейтральны в отношении функции почек даже при ее снижении***. Правда, в сравнении с ингибиторами АПФ эналаприлом метопролол оказывает значительно более выраженное действие на снижение величины клубочковой фильтрации у больных с диабетической нефропатией. В то же время ***карведилол не вызывает изменения почечной гемодинамики, клубочковой фильтрации***, что может быть обусловлено одновременным снижением ОПСС и сопротивления сосудов почек. Препарат способен уменьшать число больных с микроальбуминурией на 60%, в то время как при лечении атенололом число таких больных увеличивается [7]. Полагают, что антипролиферативные свойства (уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток клубочков почек), описанные для карведилола, играют важную роль в его ренопротективном действии.

**Клинические преимущества и использование в особых группах больных**

В рекомендациях ВОЗ (1999) по ведению больных АГ указывается, что b-адреноблокаторы являются препаратами выбора для больных АГ, сочетающейся со стенокардией, после перенесенного инфаркта миокарда и при тахиаритмиях.

***Пожилой возраст***

Применение b-адреноблокаторов у пожилых не является патогенетически обоснованным, так как с возрастом чаще встречается гипокинетический тип кровообращения. Кроме того, частое сочетание у этого контингента больных АГ с другими заболеваниями (хронические обструктивные заболевания легких, атеросклероз нижних конечностей) ограничивает применение b-адреноблокаторов.

Однако по крайней мере 3 крупных исследования, в которых были использованы b-адреноблокаторы в сочетании или без диуретиков, показали, что у пожилых людей этот вид терапии приводит к снижению частоты инсультов и инфарктов и достаточно хорошо переносится ими [7–9].

При сравнении выраженности гипотензивного эффекта, например ***бисопролола (Конкора)***, у молодых (моложе 60 лет, средний возраст 50,5 лет) и пожилых людей (старше 60 лет, средний возраст 72 года) значимых различий не получено, а процент больных, имевших положительный эффект, был несколько бЧльшим среди пожилых, чем у молодых, – 83,8 и 76,1 соответственно, и большее число больных отвечают на низкие дозы препарата: 60 и 53,7% соответственно. В то же время частота побочных эффектов существенно не отличается [10].

Нами также показано, что ***бетаксолол оказывает достаточно выраженное гипотензивное действие у пожилых***, часто для достижения эффекта им необходимы меньшие дозы, чем молодым. Препарат не оказывает существенного побочного действия, в частности не вызывает обструкции дыхательных путей.

Аналогично и для ***карведилола*** частота гипотензивного эффекта у пожилых и молодых людей одинакова – 84%, а дозы для достижения гипотензивного эффекта необходимы несколько меньшие – 25 мг.

***Сердечная недостаточность***

Ранее считалось, что применение b-адреноблокаторов при сердечной недостаточности противопоказано из-за снижения сократительной способности миокарда. Однако проведенные в последние годы исследования показали, что некоторые из этих препаратов при умелом использовании ***не только не ухудшают насосную функцию сердца, но могут приводить и к ее улучшению***. При длительной терапии отмечают увеличение фракции выброса даже у больных с исходно выраженными симптомами сердечной недостаточности. В настоящее время лишь 3 препарата рекомендованы к использованию у больных с сердечной недостаточностью – селективные блокаторы ***метопролол*** и ***бисопролол***, неселективный препарат с a-блокирующим и антиоксидантным эффектом ***карведилол***. Успех применения при сердечной недостаточности обеспечивается очень медленным постепенным титрованием препаратов с очень маленьких доз. ***Начальная доза карведилола составляет 6,25 мг 2 раза в сутки, бисопролола – 1,25 мг в сутки.*** Период титрования должен составлять не менее 4–6 нед или быть существенно большим до достижения максимально переносимых или рекомендованных дозировок. Назначение же сразу больших доз может привести к значительному расстройству гемодинамики и ухудшению состояния больных. Следует начинать терапию b-адреноблокаторами уже на фоне стабилизации состояния больных с помощью ингибиторов АПФ и диуретиков. В случае хорошей переносимости у больных с сердечной недостаточностью можно получить значительный эффект в отношении снижения общей смертности, частоты внезапных смертей и госпитализаций.

**Побочные эффекты**

b-адреноблокаторы снижают сократительную способность миокарда вплоть до развития клинически выраженной недостаточности кровообращения. При передозировке b-адреноблокаторов и резком ухудшении сократимости сердца вводят изопротеренол или глюкагон.

При брадикардии необходимо применять препараты белладонны, атропин сульфат, орципреналин. b-адреноблокаторы замедляют атриовентрикулярную проводимость, вызывают зябкость конечностей, усиление синдрома Рейно, перемежающейся хромоты.

Бронхоспазм, отмечаемый при приеме b-адреноблокаторов, снимается ингаляциями бронхолитиков и внутривенным введением теофиллина.

В случае сонливости, усталости, депрессии при необходимости можно продолжить лечение, однако надо избегать назначения липофильных препаратов и использовать препараты с контролируемым высвобождением (см. раздел Липофильность).

***Влияние на обмен липидов***

Неселективные b-адреноблокаторы повышают содержание в крови триглицеридов (30–40%), в ряде случаев холестерина, его атерогенных фракций – липопротеинов низкой плотности (ЛНП), снижают содержание антиатерогенных фракций холестерина – липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (примерно на 5–20%). Эти эффекты значительно менее выражены у препаратов, обладающих кардиоселективностью (***бисопролол, метопролол***), и практически отсутствуют у препаратов с внутренней симпатомиметической активностью (***ацебутолол***) или с вазодилатирующими свойствами (***карведилол***).

***Влияние на углеводный обмен***

Нежелательно использование неселективных b-адреноблокаторов у больных с инсулинзависимым диабетом. В связи с тем что выход глюкагона и гликогенолиз опосредуется через b2-адренорецепторы, их блокада может увеличивать риск возникновения гипогликемии, затруднение выхода из нее и развитие гиперосмолярной комы. b-адреноблокаторы могут маскировать клинические проявления гипогликемии – тремор и тахикардию (блокада b1-адренорецепторов, действие на ЦНС), что задерживает и затрудняет диагностику. Кроме того, при применении неселективных препаратов (устранение противодействия эффекту a-рецепторов) во время гипогликемии может развиться гипертонический криз и резкий спазм сосудов.

Селективные препараты не обладают этими неблагоприятными эффектами и могут быть использованы для лечения АГ у больных диабетом. Однако при склонности к гипогликемическим состояниям следует избегать их назначения. ***У части больных диабетом может быть снижен метаболизм b-адреноблокаторов и удлинен период их действия, что требует снижения доз***.

Инсулинорезистентность часто выявляется при АГ и может оказывать целый ряд неблагоприятных эффектов в прогрессировании заболевания. Так, гиперинсулинемия вызывает увеличение реабсорбции натрия, активацию симпатоадреналовой системы, нарушение трансмембранного транспорта катионов с увеличением концентрации внутриклеточного кальция, обусловливающего повышенный тонус сосудов, стимуляцию факторов роста, приводящих к утолщению внутреннего слоя сосудов с сужением их просвета.

К сожалению, большинство b-адреноблокаторов ухудшают или не влияют на инсулинорезистентность у больных АГ. ***Карведилол*** как препарат, обладающий a-адреноблокирующей активностью, ***может*** несколько ***улучшать чувствительность тканей к инсулину***. b-адреноблокаторы могут повышать уровень мочевой кислоты в крови.

***Противопоказания и предосторожности при использовании b-адреноблокаторов***

Противопоказаниями к назначению b-адреноблокаторов являются ***хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма и атриовентрикулярная блокада II–III степени***. Следует соблюдать осторожность при наличии у больных поражения периферических сосудов, брадикардии и сердечной недостаточности. Не рекомендуется назначать b-адреноблокаторы лицам при тяжелом физическом труде и спортсменам.

**Заключение**

В заключение следует отметить, что к клиническим преимуществам b-адреноблокаторов следует отнести длительный опыт их использования, доказанность в плане снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности при АГ, хорошую переносимость представителей новых поколений этого класса. Ряд новых препаратов (***бисопролол (Конкор), бетаксолол, небиволол***) обладает высокой селективностью или дополнительными вазодилатирующими и антиоксидантными (***карведилол***) свойствами в сочетании с благоприятным фармакокинетическим профилем, особенно у лекарственных форм с замедленным контролируемым высвобождением, и может быть надежно, безопасно и предсказуемо использован для лечения больных АГ.

**Литература**

1. Prichard BNC, Gillam PMS Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. Br. Med.J. 1964; II: 725–7.

2. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Авиценна 1996; 564.

3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. РМЖ. 1998; 6 (19): 1228–37.

4. The IPPPSH Collaborative Group. The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension. J Hypertension. 1985; 3: 379–92.

5. Mengden T., Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. Rev Contemp. Pharmacother,1997; 8: 55–67.

6. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am. J. Hypertens. 1992; 5: 95–110.