

## Типичные ошибки

### Низкая приверженность пациентов лечению

Одной из важнейших причин сохраняющегося недостаточного контроля АД является низкая приверженность пациентов лечению.

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения как минимум 50% больных АГ не принимают прописанные им лекарственные препараты. По мнению врачей, низкая приверженность терапии является причиной отсутствия достижения целевого АД у 70% пациентов. Несмотря на то что проблема низкой приверженности лечению активно обсуждается в литературе последних лет, а также выделяется как важная составная часть успешной терапии кардиологических заболеваний большинством практических рекомендаций, существует огромная пропасть между теоретическим пониманием важности этой проблемы и реальными мероприятиями в практическом здравоохранении, направленными на повышение приверженности лечению.

## Определение комплаентности

Комплаентность (приверженность лечению) – степень соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача.

В более узком смысле под комплаентностью в лечении подразумевается соответствие реального количества принимаемых препаратов предписанному.

## Стратегии повышения комплаентности

К глобальным мерам, которые могут привести к улучшению комплаентности в лечении, можно отнести общегосударственные мероприятия, изменение общественного сознания, а также изменение системы финансирования. Повышение глобальной приверженности возможно при создании системы обучения кардиологических пациентов и оптимизации контакта врач–пациент. Следует иметь в виду, что само внимание врача к проблеме комплаентности, соответствующий опрос больного и оценка этого показателя в динамике способствуют ее повышению. Эта проблема тесно связана и с борьбой с врачебной инертностью.

Собственные данные по обучению пациентов в «школах для больных» демонстрируют высокую эффективность обучения в отношении повышения регулярности терапии, самоконтроля АД и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни. Из 214 больных по окончании цикла обучения 70% перешли на регулярный прием антигипертензивных препаратов по сравнению с 47% исходно, и в течение 6 мес наблюдения этот показатель оставался на достаточно высоком уровне. Кроме того, обучение больных навыкам самоконтроля АД неожиданно существенно повышает и приверженность лекарственной терапии.

Приверженность лечению может быть улучшена за счет упрощения самой схемы лечения и введения специальных приемов, помогающих больному не пропускать прием очередной дозы.

Существует ряд методических приемов, которые можно использовать с целью улучшения комплаентности, когда пропуски в приеме препаратов связаны только с «забывчивостью» больного. Можно посоветовать пациенту связать прием лекарств с каким-либо привычным действием в режиме дня – бритьем, чисткой зубов и т.д. Напоминание по телефону, почте и при помощи электронных средств может быть чрезвычайно полезным. В связи с этим в современном мире получают широкое развитие ИТ-технологии в лечении АГ. Весьма эффективным оказывается соответствующая упаковка лекарственных препаратов в блистеры с указанием дней недели, что позволяет всегда обратить внимание больного на пропущенную дозу.

В настоящее время существуют и широко используются в Европе, а теперь и в России, специальные диспенсеры для лекарств, которые имеют отсеки разного цвета для разных дней недели и позволяют принимать несколько препаратов по схеме без существенных отклонений даже пожилым пациентам.

Входят в клиническую практику и автоматические системы телефонного мониторинга больных. Следует отметить, что внешний вид препарата и его органолептические характеристики также играют немаловажную роль в соблюдении комплаентности.

В табл. 3 приведены основные направления совершенствования лекарственной терапии АГ, приводящие к улучшению приверженности лечению.

# Как выбрать наиболее безопасный β-блокатор для терапии пациентов с АГ и ИБС?

О.Д.Остроумова, А.М.Батутина, Е.А.Смолярчук  
МГМСУ; ММА им. И.М.Сеченова

## Механизм действия и основные эффекты

Фармакологические эффекты β-адреноблокаторов (БАБ) можно подразделить на:

- обусловленные блокадой β<sub>1</sub>-адренорецепторов;
- обусловленные блокадой β<sub>2</sub>-адренорецепторов;
- не связанные с блокадой β-адренорецепторов.

Кардиальные фармакологические эффекты БАБ связаны с блокадой преимущественно β<sub>1</sub>-адренорецепторов сердца. БАБ, связываясь с β<sub>1</sub>-адренорецепторами, препятствуют взаимодействию с ними эндогенных катехоламинов (норадреналин, адреналин), что ведет к снижению стимулирующего действия Gs-белка, связанного с

β<sub>1</sub>-адренорецептором, на аденилатциклазу. Ее активность резко падает, что проявляется в замедлении синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Снижение содержания внутриклеточного цАМФ приводит к тому, что цАМФ-зависимые протеинкиназы остаются неактивными, не могут фосфорилировать мембранные кальциевые каналы, которые остаются закрытыми и, таким образом, снижается ток ионов кальция из внеклеточного пространства, который мог бы играть роль «кальциевой искры», необходимой для массивного высвобождения ионов кальция из депо (саркоплазматического ретикулума). В «рабочих» кардиомиоцитах от-

**Таблица 1. Влияние разных БАБ на липидный обмен**

Препарат	Липиды и липопротеиды крови		
	Общие ТГ или ТГ ЛПОНП	Общий ХС или ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
Атенолол	↑	0	↓/0
Ацебутолол	0	0/↓	↓/0
Бетаксолол	0/↑	0	↓/0
Бисопролол	0	0	↓/0
Карведилол	0/↓	0/↓	0/↑
Метопролол	↑	0	↓/0
Надолол	↑	0	↓/0
Оксспренолол	↑/0	0	0/↓
Пиндолол	0	0	↓/0/↑
Пропранолол	↑	0	↓
Соталол	↑	0	↓
Тимолол	↑	0	↓
Целипролол	0/↓	0/↓	0/↓

Примечание. ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ↓ – снижение (уменьшение), ↑ – увеличение (повышение), 0 – отсутствие существенного эффекта, ↓/0/↑ – данные литературы противоречивы.

**Таблица 2. Классификация БАБ**

Неселективные БАБ			Кардиоселективные БАБ		
без ВСМА	с ВСМА	с ВДС	без ВСМА	с ВСМА	с ВДС
Пропранолол	Оксспренолол	Пиндолол	Бисопролол	Ацебутолол	Карведилол
Надолол	Пенбутолол	Дилевалол	Атенолол		Проксодолол
Соталол	Бопиндолол	Лабеталол	Метопролол		Небиволол
Тимолол	Пиндолол		Эсмолол		Целипролол
			Бетаксолол		

существование ионов кальция приводит к тому, что не может образоваться комплекс кальций-тропонин С, способный «освободить» места связывания сократительных белков актина и миозина, следствием этого является невозможность образования актиномиозинового комплекса и снижение силы сердечных сокращений (отрицательный инотропный эффект).

Уменьшение концентрации ионизированного кальция в клетках проводящей системы сердца (синоatriально-го узла – SA-узла) приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений – ЧСС (отрицательный хронотропный эффект) и угнетению проводимости (отрицательный дромотропный эффект), в большей степени в антеградном направлении через атриовентрикулярный узел (AV-узел) и пучок Кента, а также снижению автоматизма (отрицательный батмотропный эффект), особенно в клетках SA-узла, AV-узла, предсердий и в меньшей степени – желудочков.

Снижение силы сердечных сокращений и ЧСС способствует уменьшению потребности миокарда в кислороде, что обосновывает возможность применения БАБ в качестве антиангинальных лекарственных средств (ЛС) у пациентов с ишемической болезнью сердца. Наличие у этой группы ЛС способности угнетать проводимость и автоматизм обуславливает антиаритмическое действие БАБ. Понижение содержания внутриклеточного кальция за счет блокады β<sub>1</sub>-адренорецепторов в клетках юкстгломерулярного аппарата почек сопровождается угнетением выброса ренина в кровь, уменьшением образования ангиотензина II, что наряду со снижением сердечно-

го выброса (за счет уменьшения силы сердечных сокращений и ЧСС) ведет к снижению артериального давления (АД) и определяет эффективность БАБ в качестве антигипертензивных ЛС.

Блокада β<sub>2</sub>-адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов также вызывает снижение активности аденилатциклазы и замедлению синтеза цАМФ. Снижение уровня внутриклеточного цАМФ приводит к тому, что цАМФ-зависимые протеинкиназы остаются неактивными, а значит, не способны фосфорилировать и подавлять активность киназы «легких» цепей миозина. Последняя, в свою очередь, начинает активно фосфорилировать «легкие» цепи сократительного белка миозина, при этом миозин соединяется с актином и осуществляется сокращение гладкомышечной клетки, сопровождающееся повышением тонуса бронхов и развитием бронхоспазма.

По аналогичному механизму повышается тонус матки (стимуляция родовой деятельности); активируется моторика желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – боли в животе, понос, тошнота, рвота; отмечается некоторое повышение общего периферического сопротивления за счет сужения артериол и венул (вплоть до развития синдрома Рейно).

Метаболические эффекты БАБ также опосредованы блокадой β-адренорецепторов. Блокада β<sub>2</sub>-адренорецепторов жировой ткани обуславливает уменьшение активности аденилатциклазы и замедление синтеза цАМФ, последнее приводит к тому, что цАМФ-зависимые протеинкиназы остаются неактивными и не способны фосфорилировать и, таким образом, активировать триацилгли-

Таблица 3. Основные побочные эффекты БАБ и метаболические нарушения при их применении			
Органы и системы	Побочные эффекты	Причина возникновения	Примечания
Сердечно-сосудистая система	1. Синусовая брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин)	Отрицательное хронотропное действие	Карведилол не уменьшает ЧСС в покое
	2. Усугубление признаков синдрома слабости синусового узла	Подавление автоматизма синусового узла и центров автоматизма 2-го порядка	
	3. Ухудшение SA- и AV-проводимости (развитие AV-блокад 1–3-й степени)	Отрицательное дромотропное действие	За исключением пиндолола
	4. Усиление признаков хронической сердечной недостаточности	Отрицательное инотропное действие	В меньшей степени снижают сократимость миокарда $\beta_1$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами
	5. АГ (систолическое АД < 100 мм рт. ст.)	Отрицательное инотропное действие Торможение секреции ренина	
	6. Учащение приступов спонтанной (вазоспастической) стенокардии	Вазоконстрикторное действие	Предпочтительнее применение селективных $\beta_1$ -адреноблокаторов (бисопролол и др.) или БАБ с вазодилатирующими свойствами
	7. Усиление признаков нарушения периферического кровообращения	Артериальная вазоконстрикция	Предпочтительнее селективные $\beta_1$ -адреноблокаторы (бисопролол и др.) или препараты с вазодилатирующими свойствами
	8. Синдром (феномен) отмены	Усиление $\beta$ -адренергической стимуляции сердца и других органов и тканей после отмены БАБ при сохранении больными того же уровня физической активности, что был во время лечения	Менее выражен у препаратов с ВСМА
Дыхательная система	1. Бронхоспазм 2. Обострение хронических обструктивных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы	Блокада $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов	Менее выражены при использовании селективных $\beta_1$ -адреноблокаторов (бисопролола, атенолола)
Пищеварительный тракт	1. Потеря аппетита 2. Тошнота, рвота 3. Боли в животе 4. Метеоризм 5. Диарея, реже – запор	Усиление моторики пищеварительного тракта, а также за счет действия на ЦНС	Встречается редко (1%)
	6. Эзофагит 7. Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки 8. Гипогликемия	Местное раздражающее действие	
		Нарушение мобилизации глюкозы из печени в кровь вследствие торможения гликогенолиза и глюконеогенеза	Осторожно назначать БАБ больным СД, получающим инсулин или другие гипогликемические средства
ЦНС	1. Нарушения сна (бессонница или сонливость, кошмарные сновидения, галлюцинации) 2. Депрессивные состояния 3. Головные боли, головокружения	Блокада $\beta_1$ -адренорецепторов структур головного мозга	Встречается реже при применении гидрофильных БАБ (бисопролола, атенолола и др.)
	4. Парестезии и ощущение холода в конечностях 5. Слабость 6. Снижение толерантности к физическим нагрузкам	Окончательно не выяснена	
Мочевыделительная и половая система	1. Нарушение опорожнения мочевого пузыря	Расслабление детрузора вследствие блокады $\beta_2$ -адренорецепторов мочевого пузыря	Этот эффект иногда используют при лечении недержания мочи
	2. Нарушение половой функции у мужчин и продолжительности терапии БАБ в 11–28% случаев	Окончательно не выяснена	Наблюдается в зависимости от дозы
Аллергические реакции	Кожные аллергические реакции (сыпь, крапивница), анафилактический шок	Чаще всего по механизму гиперчувствительности немедленного типа	Осторожно назначать БАБ больным с отягощенным аллергологическим анамнезом
Кожные покровы и слизистые оболочки	1. Кератоконъюнктивит, блефарит, светобоязнь	Уменьшение секреции слезных желез	Возникает чаще при местном использовании (тимолол) у лиц, носящих контактные линзы
	2. Снижение чувствительности роговицы	Окончательно не выяснена	
Метаболические нарушения	Нарушение липидного состава (гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП)	Торможение липолиза и активности фермента, расщепляющего ТГ (триацилглицеролипазы)	Менее выражены при использовании селективных $\beta_1$ -адреноблокаторов (бисопролол)
Матка	Повышение сократительной активности во время беременности	Блокада $\beta_2$ -адренорецепторов матки и усиление активности $\alpha_1$ -адренорецепторов	Предпочтительнее применение бисопролола, метопролола, атенолола, окспренолола, пиндолола
Прочие	Пигментация ногтей Алопеция	Окончательно не выяснена	Встречается редко

церилипазу. В результате происходит угнетение распада (липолиза) триглицеридов (ТГ) в жировой ткани, что препятствует повышению содержания свободных жирных кислот, при этом возрастает содержание ТГ в плазме крови, а концентрация общего холестерина (ХС) не изменяется, содержание ХС в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП) снижается, уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) увеличивается. Подобные изменения приводят к повышению коэффициента атерогенности и объясняют наличие атерогенного эффекта у некоторых БАБ (табл. 1).

Блокада  $\beta$ -адренорецепторов в печени также сопровождается снижением активности аденилатциклазы, замедлением синтеза цАМФ и уменьшением работы цАМФ-зависимых протеинкиназ, которые становятся не способными определять функцию гликогенсинтазы. В результате, в печени происходит активация синтеза гликогена из глюкозы, что может привести к развитию гипогликемии. Следует отметить, что БАБ могут вызвать и гипергликемию за счет блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов клеток островкового аппарата поджелудочной железы (при этом угнетается выброс инсулина). У людей без нарушения углеводного обмена описанные изменения не вызывают клинически значимых последствий. У больных сахарным диабетом (СД) в случаях неадекватной противодиабетической терапии БАБ могут привести к развитию серьезных осложнений (гипогликемическая кома, кетоацидотическая кома и др.).

### **Классификация БАБ**

Основываясь на фармакологических эффектах, БАБ принято подразделять на неселективные (неизбирательные), блокирующие  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы (окспренолол, пропранолол, пиндолол, тимолол, надолол, соталол), и кардиоселективные (избирательные), преимущественно блокирующие  $\beta_1$ -адренорецепторы (ацебутолол, талинолол, атенолол, метопролол, бисопролол) (табл. 2).

Следует отметить, что ряд БАБ обладает собственной, или, как ее еще называют, внутренней (частичной агонистической) симпатомиметической активностью (ВСМА), проявляющейся при низкой базальной (в покое) эндогенной симпатической активности, при повышении уровня эндогенной симпатической активности (например, при физической нагрузке) проявляется их  $\beta$ -адреноблокирующее действие. К таким препаратам относят пиндолол, окспренолол, ацебутолол, талинолол (табл. 2). Они в меньшей степени снижают ЧСС и сократимость миокарда в покое, не оказывают негативного влияния на липидный обмен, у них слабее выражен синдром «отмены».

Выделяют БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами (ВДС) (см. табл. 2).

При сравнении неселективных и кардиоселективных БАБ можно отметить, что последние в низких дозах мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими  $\beta_2$ -адренорецепторами (на тонус бронхов и артерий, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, сократительную активность матки во время беременности), что делает возможным их назначение для лечения больных с сопутствующими хроническими obstructивными заболеваниями легких, СД, выраженными нарушениями периферического кровообращения («перемежающаяся» хромота, синдром Рейно), а также во время беременности. Кроме того, кардиоселективные БАБ в минимальной степени ограничивают физическую активность, так как в отличие от неселектив-

ных препаратов они не вызывают сужение сосудов скелетной мускулатуры; поэтому при их применении реже наблюдаются повышенная утомляемость и мышечная слабость. На фоне назначения кардиоселективных БАБ у некоторых больных, например, с гиперкинетическим типом кровообращения, физическая работоспособность может даже увеличиться.

Следовательно, именно селективность  $\beta$ -блокаторов определяет минимальное количество побочных эффектов и, следовательно, противопоказаний к назначению.

Существуют БАБ, растворимые как в жирах, так и в воде (бисопролол, ацебутолол, пиндолол, целипролол и др.), они подвергаются печеночному метаболизму, а также способны выводиться почками в неизменном виде – 40–60% всосавшегося в ЖКТ препарата метаболизируется в печени по аналогии с липофильными БАБ, остальная часть выводится почками в неизменном виде. БАБ со сбалансированным клиренсом обычно имеют небольшой период полувыведения (от 3 до 12 ч). Сбалансированный клиренс ацебутолола, бисопролола, пиндолола и целипролола объясняет низкую вероятность взаимодействия этих БАБ с другими ЛС и большую безопасность их применения у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью. В то же время при тяжелой печеночной и/или почечной недостаточности суточные дозы БАБ со сбалансированным клиренсом рекомендуют уменьшать в 1,5–2 раза.

### Побочные эффекты и противопоказания к назначению

Основные побочные эффекты БАБ, а также метаболические нарушения при их применении изложены в табл. 3. Следует отметить, что при применении бисопролола и других кардиоселективных БАБ частота и выраженность побочных эффектов со стороны дыхательной системы, ЖКТ, центральной нервной системы (ЦНС), мочеполовой системы, а также липидного и углеводного обменов гораздо ниже, чем при применении неселективных БАБ.

#### Противопоказания к назначению БАБ:

- к абсолютным противопоказаниям относят выраженную брадикардию в покое, синдром слабости синусового узла, АВ-блокаду 2 и 3-й степени (кроме больных с искусственным водителем ритма), кардиогенный шок, отек легких, бронхиальную астму и хронический обструктивный бронхит (для неселективных БАБ), артериальную гипотензию (систолическое АД < 100 мм рт. ст.);

- к относительным противопоказаниям относят: СД, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, нарушения периферического кровообращения («перемежающаяся» хромота, синдром Рейно), депрессивные состояния, феохромоцитому, беременность и кормление грудью.

В настоящее время одним из самых высокоселективных  $\beta_1$ -блокаторов является бисопролол. Результаты исследований, в которых использовали связывание меченых лигандов с разными тканями органов человека, показали, что сродство бисопролола к  $\beta_1$ -адренорецепторам в 100 раз выше, чем к  $\alpha_2$ -адренорецепторам. Результаты исследований на человеке свидетельствуют, что бисопролол является высокоселективным  $\beta_1$ -блокатором, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Его гемодинамическое действие заключается в снижении ЧСС в покое и при физической нагрузке, в снижении сердечного выброса и незначительном (обычно в первые дни курса лечения) повышении общего периферического сопротивления сосудов. С другой стороны, в терапевтически рекомендуемых дозах (5–10 мг) препарат почти не проявляет антагонистической активности в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия и гипокалиемия, опосредованных блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Эта избирательность действия на  $\beta_1$ -адренорецепторы оказывается клинически значимой в следующих случаях: у больных СД применение бисопролола позволяет избежать гипогликемии, которая развивается вследствие блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов в случае применения неселективных  $\beta$ -блокаторов; у больных с сосудистыми заболеваниями использование бисопролола позволяет избежать блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов, при которых ингибируется сосудорасширяющий эффект эндогенного адреналина, в результате чего усиливается сужение сосудов, опосредованное  $\alpha$ -адренорецепторами.

В последнее время на российском рынке появился новый генерик бисопролола – Нипертен, который биоэквивалентен оригинальному препарату, имеет полный спектр дозировок: 2,5, 5, 10 мг, а также полный спектр зарегистрированных показаний: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии напряжения и хроническая сердечная недостаточность. Более широкое использование пролонгированного высокоселективного, гидролипофильного бисопролола позволит улучшить качество лечения больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью.

