

Бета-блокаторы в лечении пациентов особых категорий: эффективность и безопасность при ХОЗЛ

Бета-блокаторы (ББ) за многие годы применения в клинической практике вызвали большое количество дискуссий. Одна из них касается применения ББ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), распространенность которых как в общей популяции, так и в популяции кардиологических пациентов постоянно увеличивается. Какие данные накоплены на сегодня в отношении использования ББ у пациентов с сопутствующими ХОЗЛ и какую позицию в отношении этой проблемы занимают сегодня эксперты – на эти и другие вопросы мы попросили ответить заведующую кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веру Иосифовну Целуйко.

— Что послужило основанием для возникновения опасений по поводу применения ББ у пациентов с ХОЗЛ и насколько оправданы эти опасения?

— Теоретически применение ББ является поводом для опасений в отношении возникновения бронхоспазма у больных ХОЗЛ, поскольку даже кардиоселективные ББ, оказывающие преимущественное влияние на β_1 -адренорецепторы, блокируют также и β_2 -адренорецепторы, плотность которых в гладкомышечных клетках бронхов очень высока. Однако в клинических исследованиях с использованием ББ в лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), положительный клинический эффект терапии не зависел от наличия или отсутствия у них ХОЗЛ. Установлено также, что долгосрочное применение ББ способствует улучшению выживаемости пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) или клиническими признаками атеросклероза. Предположение о том, что улучшение прогноза у кардиологических пациентов с ХОЗЛ на фоне применения ББ реализуется исключительно посредством их влияния на течение ССЗ, не подтвердилось: терапия ББ приводит к улучшению прогноза у пациентов с ХОЗЛ независимо от наличия у них ССЗ.

Еще одним важным моментом является доказанное улучшение на фоне приема ББ ответа на терапию β_2 -агонистами, которые входят в схему базовой терапии ХОЗЛ.

— Чем можно объяснить данный парадокс?

— Можно предположить, что изначально недостаточный ответ на применение β_2 -агонистов у пациентов с ХОЗЛ возникает вследствие нарушения рецепторного ответа: десенситизации (потери чувствительности) и секвестрации (удаление с поверхности мембраны внутрь клетки) β_2 -адренорецепторов. Нарушение рецепторного ответа является реакцией на постоянную гиперстимуляцию β_2 -адренорецепторов на фоне терапии β_2 -агонистами. В результате плотность чувствительных к β_2 -агонистам рецепторов на клеточной мембране снижается, а ББ, блокируя β_2 -адренорецепторы, способствуют дальнейшему уменьшению их количества на поверхности клетки. Блокада β_2 -адренорецепторов провоцирует выход на поверхность клетки полноценных чувствительных рецепторов, которые активно реагируют на катехоламины, вырабатывающиеся под влиянием β_2 -агонистов. Важным условием при этом является длительное применение ББ.

Таким образом, повышение эффективности терапии β_2 -агонистами на фоне постоянного приема ББ можно объяснить парадоксальным эффектом ББ: улучшением рецепторного ответа за счет блокады нечувствительных к действию β_2 -агонистов рецепторов и индукции выхода на поверхность клетки чувствительных рецепторов. Это предположение получило подтверждение в экспериментальных исследованиях на животных, в которых наблюдалось парадоксальное улучшение бронхальной реактивности на фоне повышения плотности β_2 -адренорецепторов в легких при длительном применении ББ, несмотря на то что при использовании в остром эксперименте ББ могут обуславливать усугубление бронхоспазма.

Возможно, что именно с повышением эффективности базовой терапии β_2 -агонистами связано улучшение прогноза у пациентов с ХОЗЛ, не имеющих ССЗ, но принимающих ББ.

— Могут ли препараты базовой терапии ХОЗЛ оказывать негативное влияние на эффективность терапии ББ?

— Накопленные на сегодня данные позволяют сделать вывод, что ингаляционные препараты базовой терапии, применяемые для лечения ХОЗЛ, вероятно, не влияют на результаты

применения ББ. У пациентов, получающих два и более пульмонологических препарата, в том числе β_2 -симпатомиметики или антихолинэргические препараты, сохраняется положительное влияние ББ на такие показатели, как смертность от всех причин и риск обострений ХОЗЛ.

— Существуют ли предположения относительно других механизмов влияния ББ на течение ХОЗЛ, кроме улучшения ответа на терапию β_2 -агонистами?

— К числу возможных механизмов положительного влияния ББ на течение ХОЗЛ относятся: уменьшение на фоне терапии ББ выраженности воспалительного процесса в легких и снижение секреции слизи при заболеваниях дыхательных путей; улучшение толерантности к физической нагрузке путем сокращения частоты сердечных сокращений (ЧСС); положительное влияние ББ на хроническую легочную гипертензию, которая наблюдается приблизительно у 30% пациентов с ХОЗЛ. Не следует забывать о таком важном факторе, как влияние ББ на течение ССЗ (например, сердечной недостаточности — СН), ухудшение течения которых повышает риск обострения ХОЗЛ. Кроме того, терапия ББ способствует снижению частоты возникновения тахикардии, жалобы на которую предъявляют до 40% пациентов с ХОЗЛ даже при отсутствии явных ССЗ. Таким образом, улучшение сердечной деятельности на фоне терапии ББ у таких больных может быть одним из механизмов снижения частоты обострений ХОЗЛ. Отмечу также, что у ББ предполагают и наличие противовоспалительных эффектов, что также немаловажно, учитывая, что воспаление может являться моментом, провоцирующим обострения ХОЗЛ.

Влияние терапии ББ не только на частоту обострений ХОЗЛ, но и на выживаемость пациентов с этим заболеванием продемонстрировано в обсервационном когортном исследовании, проведенном нидерландскими исследователями (F.H. Rutten et al.). Данные этого исследования включали стандартизованную информацию о диагнозах и назначении препаратов, получаемую путем ежедневных контактов с больными ХОЗЛ. В исследовании участвовали 2230 пациентов в возрасте ≥ 45 лет с сопутствующим или доминирующим диагнозом ХОЗЛ; средний период наблюдения составил 7,2 года. В качестве первичных конечных точек оценивали смертность от всех причин и первое обострение ХОЗЛ в течение периода наблюдения.

Согласно результатам исследования, у пациентов, получающих ББ, отмечен более высокий уровень выживаемости по сравнению с пациентами, не принимавшими ББ. При проведении многофакторного анализа результатов исследования установлены преимущества кардиоселективных ББ в снижении относительного риска смерти от всех причин по сравнению с неселективными ББ. Назначение кардиоселективных ББ в этом исследовании ассоциировалось с небольшим снижением одного из параметров, используемых в оценке функции легких — объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), а также улучшением ответа на первую дозу β_2 -агонистов. Авторы исследования сделали вывод о том, что лечение ББ может способствовать снижению риска обострений ХОЗЛ и улучшать выживаемость пациентов с этим заболеванием в результате благоприятного влияния терапии на сердечную и легочную деятельность.

Оценивая результаты этого исследования, эксперты высказали мнение, что оно «превратило историю применения ББ при ХОЗЛ в курьезный случай, когда враг становится потенциальным другом для миллионов пациентов с ХОЗЛ во всем мире» (D. Sin, P. Man, 2010).

Обсуждая механизмы благоприятного влияния ББ на течение ХОЗЛ, нельзя не отметить, что вопросы влияния ББ на дыхательную функцию не ограничиваются вопросами их применения при данном заболевании. Например, отдельного внимания заслуживают аспекты использования ББ в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших вмешательства на дыхательных путях, учитывая наличие связи между ЧСС и частотой послеоперационных осложнений (в том числе — с летальным исходом). Установлено, что применение в послеоперационном периоде препаратов, снижающих ЧСС (<70 уд/мин) улучшает течение заболевания, что связано с уменьшением выраженности ишемии и частоты развития аритмий. Что касается роли ББ, то в исследовании Poldermans и соавт. (1999) показано, что применение бисопролола в дозе 5–10 мг/сут в течение 37 дней до и 30 дней после операции способствовало снижению систолического артериального давления и ЧСС до целевых цифр, а также частоты кардиальной смерти на 3,4% (против 17% в группе пациентов, не принимавших бисопролол) и нефатального ИМ (0% против 17% в группе без бисопролола).

— Тем не менее при развитии ХОЗЛ в процессе лечения пациента с ССЗ с использованием ББ перед практикующим врачом часто встает вопрос: продолжать или отменять терапию этими препаратами?

— Действительно, несмотря на наличие убедительных данных о том, что ББ способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов с ХОЗЛ и улучшают клинические исходы этого заболевания, клиницисты чаще воздерживаются от назначения ББ таким больным, мотивируя отказ от терапии опасениями по поводу развития бронхоспазма и дыхательной недостаточности.

Ответом на этот вопрос и очередным аргументом в пользу применения ББ у больных ХОЗЛ могут служить результаты исследования с участием 1670 пациентов с новыми случаями ХОЗЛ, из которых 570 получали ББ на фоне этого заболевания. Из них 191 пациент уже принимал ББ и продолжал лечение этими препаратами после установления диагноза ХОЗЛ; 244 пациента начали прием ББ после установления диагноза; 84 — прекратили прием ББ. Согласно данным исследования, наибольший риск смерти наблюдался у пациентов, которые прекратили принимать ББ после установления диагноза ХОЗЛ, при этом применение ББ в подгруппе пациентов без ССЗ (1229 участников) сопровождалось снижением уровня смертности и частоты обострений ХОЗЛ.

— Одним из аргументов врачей при отказе от назначения ББ являются опасения по поводу переносимости этих препаратов кардиологическими пациентами с сопутствующими заболеваниями.

— Опасения врачей по поводу плохой переносимости ББ можно расценивать только как попытки оправдать инертность собственного мышления. Терапия современными высокоселективными ББ при правильном их выборе, назначении и титрации в большинстве случаев хорошо переносится. Krum и соавт. (2000) показали, что у пациентов с различными заболеваниями, в том числе с ХОЗЛ, сахарным диабетом, перемежающейся хромотой, почти в 90% отмечается хорошая переносимость ББ. Следует помнить, что лечение ББ у пациентов с ХОЗЛ, вопреки устойчивым представлениям, не только безопасно, но и позволяет повысить их выживаемость и снизить частоту обострений при ХОЗЛ, предоставляя новую надежду этим больным. Зарубежные ученые высказывают мнение, что «внедрение более широкого применения ББ поможет уменьшить общее бремя ХОЗЛ и улучшить



В.И. Целуйко

клинические исходы у пациентов с данным заболеванием» (D. Sin, P. Man, 2010).

— Какую тактику назначения ББ при ХОЗЛ можно рекомендовать практикующим врачам?

— На мой взгляд, при назначении ББ пациентам с ХОЗЛ их следует титровать так же, как и при лечении СН, — до той дозы, которая обеспечивает улучшение клинического течения заболевания. Данная тактика будет способствовать постепенному выходу чувствительных β_2 -адренорецепторов на клеточную мембрану и, как следствие — их взаимодействию с β_2 -агонистами и улучшению эффективности базовой терапии ХОЗЛ.

— Какие ББ являются более предпочтительными при их назначении пациентам с ХОЗЛ?

— Предпочтение следует отдавать ББ, обладающим наибольшей селективностью, таким как бисопролол, так как именно для них в клинических исследованиях было установлено наиболее выраженное благоприятное влияние на течение ХОЗЛ и прогноз пациентов.

Так, сравнительная оценка влияния карведилола и бисопролола на показатели спирометрии и кардиопульмонального нагрузочного теста у пациентов с СН и ХОЗЛ показала преимущества бисопролола в увеличении ОФВ₁ после ингаляции салбутамола по сравнению с карведилолом (Eur. J. Heart Failure, 2007). В небольшом исследовании S. Chatterjee с участием пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой было показано, что бисопролол в дозах 10 и 20 мг/сут практически не оказывает влияния на сопротивляемость дыхательных путей, что свидетельствует об отсутствии нарушения функции внешнего дыхания. В то же время в группе плацебо наблюдалось снижение данного показателя, а в группе пациентов, принимавших менее селективный по сравнению с бисопрололом ББ — атенолол в дозе 100 мг/сут, отмечено его повышение по сравнению с исходным уровнем, что рассматривается как обструктивный вариант нарушения функции внешнего дыхания.

Завершая нашу беседу, хотелось бы обратить внимание практических врачей на то, что тщательное изучение на первый взгляд спорных вопросов чаще всего позволяет сделать вывод о необоснованности опасений по поводу безопасности применения ББ у пациентов различных категорий. ББ — препараты, незаменимые в лечении некоторых ССЗ, и их открытие признано одним из величайших прорывов в области кардиологии. Эффективность ББ в лечении ишемической болезни сердца при сопутствующей СН, стабильной стенокардии, безболевой ишемии миокарда, нарушении ритма сердца и АГ доказана в большом количестве крупных рандомизированных исследований. Отказ от терапии этими препаратами при наличии прямых показаний у кардиологических пациентов имеет крайне негативные последствия в виде ухудшения течения ССЗ и прогноза в целом.

В настоящее время существует необходимость в проведении дальнейших исследований, направленных на изучение физиологических механизмов влияния ББ на прогноз пациентов с нарушениями дыхательной функции, для выяснения, какие из них являются основными в реализации благоприятных эффектов ББ при ХОЗЛ.

Подготовила Наталья Очеретяная

