

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
Министерство здравоохранения Забайкальского края

Государственное учреждение здравоохранения
КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

672038, г.Чита, ул. Коханского, д. 7

тел. (302-2) 72 02.71, 28 20 95

E-mail: priem@kkb.chita.ru

От 06 мая 2024 г. № 388-о

Утверждаю

Главный врач _____


В.В.Коренев

Информационное письмо

Клиническая фармакология β -адреноблокаторов

Заведующая отделением клинической фармакологии

С.М.Труфанова

Врач- клинический фармаколог Е.А. Ярош

Клиническая фармакология β -адреноблокаторов

β -Адреноблокаторы - препараты, действие которых обусловлено блокирующими эффектами на β -адренорецепторы в различных органах и тканях. В клинической практике их применяют с начала 60-х годов. Эти препараты обладают гипотензивным, антиангинальным, антиаритмическим и органопротективным эффектами.

ФАРМАКОДИНАМИКА β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Действие β -адреноблокаторов ограничивает β -адренорецепторы сердца от влияния эндогенных агонистов, обеспечивая отрицательные хроно-, дромо-, батмо- и инотропный эффекты.

Фармакодинамические эффекты преимущественной блокады β_1 -адренорецепторов: уменьшение ЧСС (отрицательное хронотропное, брадикардическое действие);

- снижение АД (снижение постнагрузки, гипотензивное действие);
- замедление атриовентрикулярной проводимости (отрицательное дромотропное действие);
- снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное, антиаритмическое действие);
- снижение сократительной способности миокарда (отрицательное инотропное, антиаритмическое действие);
- снижение давления в системе воротной вены (благодаря уменьшению печёночного и мезентериального артериального кровотока);
- уменьшение образования внутриглазной жидкости (снижение внутриглазного давления);
- психотропные эффекты для β -адреноблокаторов, проникающих через ГЭБ (слабость, сонливость, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации и т.д.);
- синдром отмены в случае внезапного прекращения приём короткодействующих β -адреноблокаторов (гипертензивная реакция, обострение коронарной недостаточности, включая развитие нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда или внезапной смерти).

Определяющие фармакологические параметры β -адреноблокаторов - β_1 -селективность (кардиоселективность) и её степень, внутренняя симпатомиметическая активность, мембраностабилизирующее действие, дополнительные вазодилатирующие свойства, уровень липофильности и длительность действия препарата. Степень селективности отражает интенсивность связи с β -адренорецептором, а также выраженность силы и длительность действия β -адреноблокатора. Преимущественная блокада β_1 -адренорецепторов определяет индекс селективности β -адреноблокаторов, уменьшение эффектов блокады β_2 -адренорецепторов, снижая вероятность побочных эффектов.

Длительный приём β -адреноблокаторов способствует увеличению количества β -рецепторов. Это определяет постепенное нарастание эффектов блокады β -

адренорецепторов и значительно выраженный синдром отмены в случае внезапной отмены, особенно короткодействующих β -адреноблокаторов.

К I поколению этой группы препаратов относят β -адреноблокаторы, вызывающие в одинаковой степени блокаду β_1 - и β_2 -адренорецепторов (неселективные), - пропранолол.

Ко II поколению относят селективные β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные): атенолол, бисопролол, бетаксоллол, метопролол, небиволол. В низких дозах β_1 -селективные препараты мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими β_2 -адренорецепторами (тонус бронхов, тонус сосудов, матки, секрецию инсулина, глюконеогенез), поэтому они имеют преимущества по выраженности гипотензивного действия, меньшей частоте побочных эффектов по сравнению с неселективными β_1 -адреноблокаторами.

Состояние селективности β -адреноблокаторов зависит от их дозы. Увеличение дозы кардиоселективного препарата сопровождается уменьшением селективности действия, клиническими проявлениями блокады β_2 -адренорецепторов, в больших дозах β_1 -селективные препараты утрачивают селективность.

Выделяют β -адреноблокаторы, обладающие дополнительным вазодилатирующим действием (III поколение). Учитывая разные механизмы развития вазодилатирующего эффекта, эту группу β -адреноблокаторов относят к препаратам с комбинированным механизмом действия. К ним относят: карведилол (неселективный β -адреноблокатор) с дополнительным α_1 -адреноблокирующим действием, небиволол (β_1 -адреноблокатор) с активацией эндотелиального оксида азота.

Препараты с мембраностабилизирующим эффектом - пропранолол, бетаксоллол, бисопролол.

ФАРМАКОКИНЕТИКА β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Различия в продолжительности действия β -адреноблокаторов с невысоким индексом селективности зависят от особенностей химического строения, липофильности и путей элиминации. Выделяют гидрофильные, липофильные и амфотропные препараты.

Липофильные препараты, как правило, метаболизируются в печени и имеют сравнительно короткий период полувыведения ($T_{1/2}$). Липофильность сочетается с печёночным путём элиминации. Липофильные препараты быстро и полностью (более 90%) всасываются в пищеварительном тракте, их метаболизм в печени составляет 80-100%, биодоступность большинства липофильных β -блокаторов (пропранолол, метопролол, небиволол, карведилол) в связи с эффектом «первого прохождения» через печень составляет немногим больше 10-40%.

Среди липофильных β -адреноблокаторов применение бетаксоллола не требует коррекции дозы при печёночной недостаточности, однако при применении бетаксоллола требуется коррекция дозы препарата при тяжёлой почечной недостаточности и проведении диализа. Коррекцию дозы метопролола проводят при тяжёлых нарушениях функции печени.

Липофильность β -адреноблокаторов способствует их проникновению через гематоэнцефалический, гистероплацентарный барьеры, в камеры глаза.

Гидрофильные β -адреноблокаторы (атенолол, соталол, эсмолол) выводятся преимущественно почками в неизменённом виде и имеют более продолжительный $T_{1/2}$. Гидрофильные препараты не полностью (30-70%) и неравномерно (0-20%) всасываются в пищеварительном тракте, экскретируются почками на 40-70% в неизменённом виде либо в виде метаболитов, имеют больший $T_{1/2}$ (6-24 ч), чем липофильные β -адреноблокаторы.

Сниженная СКФ (у пожилых больных, при хронической почечной недостаточности) уменьшает скорость экскреции гидрофильных β -адреноблокаторов. Это требует уменьшения дозы и кратности приёма. Ориентироваться можно по сывороточной концентрации креатинина, уровень которой повышается при снижении СКФ ниже 50 мл/мин. В этом случае кратность назначения гидрофильного β -адреноблокатора должна быть через день. Влияние уровня микросомального окисления на метаболизм гидрофильных β -адреноблокаторов незначительно.

Амфобильные β -адреноблокаторы растворяются в жирах и в воде (бисопролол) и имеют два пути элиминации - печёночный метаболизм и почечную экскрецию.

МЕХАНИЗМЫ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ЭФФЕКТА β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ

В основе антиишемического (антиангинального) действия β -адреноблокаторов лежит их способность влиять на гемодинамические параметры - снижать потребление кислорода миокардом за счёт уменьшения ЧСС, сократительной способности миокарда и системного АД.

Липофильные β -адреноблокаторы, не имеющие внутренней симпатомиметической активности, вне зависимости от селективности в большей степени обладают кардиопротективным действием у перенёсших острый инфаркт миокарда больных при длительном применении, уменьшая риск повторного инфаркта миокарда, внезапной смерти и общей смертности этой группы пациентов. Такие свойства отмечены у метопролола, пропранолола, тимолола. Липофильные β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью имеют меньшую профилактическую антиангинальную эффективность. Эффекты карведилола и бисопролола по кардиопротективным свойствам сопоставимы с эффектами ретардированной формы метопролола. Гидрофильные β -адреноблокаторы (атенолол, соталол) не влияли на общую летальность и частоту внезапной смерти у больных ИБС.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ β -БЛОКАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Терапевтический эффект β -адреноблокаторов при ХСН связан с прямым антиаритмическим действием, положительным влиянием на функцию левого желудочка, уменьшением хронической ишемии дилатированного желудочка даже при отсутствии ИБС, подавление процессов апоптоза миокардиоцитов, активируемых в условиях β_1 -адренергической стимуляции.

Противопоказания к назначению β -адреноблокаторов при ХСН:

- бронхиальная астма или тяжёлая патология бронхов, сопровождающаяся нарастанием симптомов бронхообструкции при назначении β -адреноблокатора;

- симптоматическая брадикардия (<50 ударов в минуту);
- симптоматическая гипотония (<85 мм рт.ст.);
- атриовентрикулярная блокада II степени и выше;
- тяжёлый облитерирующий эндартериит.

Абсолютные показания для назначения β -адреноблокаторов - ХСН в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Применение некардиоселективного β_1 - и β_2 -адреноблокатора с дополнительными свойствами α_1 -адреноблокатора карведилола у таких пациентов может быть средством выбора за счёт улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину.

МЕХАНИЗМЫ ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

В результате блокады β -адренорецепторов сердца снижается ЧСС и сократительная способность миокарда, уменьшается сердечный выброс. Блокада β -адренорецепторов в клетках юкстагломерулярного аппарата почек приводит к снижению секреции ренина, уменьшению образования ангиотензина, снижению ОПСС. Уменьшение продукции альдостерона способствует уменьшению задержки жидкости. Изменяется чувствительность барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, угнетается высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон. Происходит торможение центральных адренергических влияний (для β -адреноблокаторов, проникающих через ГЭБ).

Применение β -адреноблокаторов способствует снижению систолического и диастолического АД, контролю АД в ранние утренние часы, нормализации суточного профиля АД. β -адреноблокаторы в результате снижения активности симпатической и ренин-ангиотензиновой системы предотвращают и способствуют регрессу гипертрофии левого желудочка. Опосредованное снижение уровня альдостерона ограничивает стимуляцию фиброза миокарда, улучшая диастолическую функцию левого желудочка

КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ β -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

Эффективная ЧСС на максимуме ожидаемого действия очередной дозы β -адреноблокатора (обычно через 2 ч после приёма) составляет 55-60 ударов в минуту. Стабильный гипотензивный эффект наступает через 3-4 недели регулярного приёма препарата. Учитывая возможность замедления атриовентрикулярной проводимости, необходим контроль ЭКГ, особенно в случаях более значительного снижения ЧСС. Требуют внимания пациенты с явлениями скрытой недостаточности кровообращения, таким пациентам необходимо более длительное титрование дозы β -адреноблокатора из-за угрозы развития явлений декомпенсации (появление утомляемости, прибавки веса, одышки, хрипов в лёгких).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Побочные эффекты β -адреноблокаторов определяются их преимущественным блокирующим влиянием на тот или иной вид рецепторов; уровень липофильности определяет наличие побочных эффектов со стороны ЦНС (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика побочных эффектов β -адреноблокаторов

Механизм развития	Описание
β_1 -Блокада	Клинические: похолодание конечностей, сердечная недостаточность, редко - бронхоспазм и брадикардия. Биохимические: небольшое изменение содержания калия в крови, мочевой кислоты, сахара и триглицеридов, повышение инсулинорезистентности, небольшое уменьшение липопротеина высокой плотности (ЛВП)
β_2 -Блокада	Клинические: слабость, похолодание конечностей, бронхоспазм, гипертензивные реакции. Биохимические: повышение сахара и триглицеридов в крови, мочевой кислоты и калия, снижение ЛВП, повышение инсулинорезистентности
Липофильность	Расстройства ЦНС (нарушение сна, депрессия, кошмарные сновидения)

Основные побочные эффекты β -адреноблокаторов: синусовая брадикардия, развитие или нарастание степени атриовентрикулярной блокады, манифестация скрытой застойной сердечной недостаточности, обострение бронхиальной астмы или других обструктивных заболеваний лёгких, гипогликемия, нарушение половой функции у мужчин, различные проявления ангиоспазма, общая слабость, сонливость, депрессия, головокружения, снижение быстроты реакции, возможность развития синдрома отмены (преимущественно для препаратов короткой продолжительности действия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ β -АДРЕНОБЛОКАТАРОВ

Препараты нельзя применять при выраженной брадикардии (менее 48 в минуту), артериальной гипотонии (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.), бронхиальной астме, синдроме слабости синусового узла, нарушениях атриовентрикулярной проводимости высокой степени. Относительными противопоказаниями являются сахарный диабет в стадии декомпенсации, выраженные нарушения периферического кровообращения, выраженная недостаточность кровообращения в состоянии декомпенсации, беременность (для β -адреноблокаторов, не обладающих вазодилатирующим эффектом).