



Сочетанное применение β -адреноблокаторов и β -агонистов: в чем риск?

Взаимодействия ЛП и их назначение с учетом сопутствующих заболеваний у пациента являются актуальными проблемами клинической фармакологии. В качестве классического примера можно привести такое противопоказание, как повышение риска бронхоспазма при применении некардиоселективных β -блокаторов у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Также следует отметить взаимное снижение эффекта при комбинации с β -агонистами (стимуляторами или селективными агонистами β_2 -адренорецепторов), которые применяют у таких пациентов в качестве бронхолитиков

Казалось бы, назначения β -блокаторов пациентам, принимающим β -агонисты, следует избегать во всех случаях, и для некоторых из них именно это и рекомендовано (таблица). Однако такие ценные фармакологические свойства β -блокаторов, как антиаритмическое, гипотензивное, антиангинальное действие, делают эти препараты просто незаменимыми в терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и тахикардией, а также для профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Наряду с этим β -блокаторы обладают и другими свойствами, например, психотропным (в частности, оказывают транквилизирующий эффект) и способностью снижать внутриглазное давление. При АГ β -адреноблокаторы признаны препаратами первого ряда, особенно у молодых пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения. Различия в активности и селективности препаратов, связывающихся с β -рецепторами, требуют различных подходов к их использованию у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ.

КРАТКО О β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРАХ

Еще с 1967 г. выделяют два основных типа β -рецепторов. β -Адренорецепторы играют важную роль в регуляции физиологических функций. Они специфически распознают и связывают молекулы циркулирующего в крови адреналина и нейромедиатора норадреналина и передают полученные от них молекулярные сигналы клеткам. β_1 -Адренорецепторы локализируются главным образом на постсинаптической мембране в миокарде и проводящей системе сердца, в почках и жировой ткани. Их возбуждение (обеспечиваемое в основном медиатором норадреналином) сопровождается усилением и учащением частоты сердечных сокращений, повышением автоматизма сердца, улучшением предсердно-желудочковой проводимости, увеличением потребности сердца в кислороде. В почках они опосредуют выброс ренина. Блокада β_1 -адренорецепторов приводит к противоположным эффектам.

β_2 -Адренорецепторы находятся на пресинаптической мембране адренергических синапсов, при их возбуждении стимулируется высвобождение норадреналина. Внесинаптические адренорецепторы данного типа преимущественно возбуждаются циркулирующим адреналином. β_2 -Адренорецепторы преобладают в бронхах, сосудах большинства органов, в матке (при возбуждении гладкие мышцы этих органов расслабляются), печени (усиление гликогенолиза и липолиза при возбуждении), поджелудочной железе (контролируют высвобождение инсули-

Таблица. Возможные ограничения и предостережения при сочетанном назначении β -агонистов с β -блокаторами

Препарат β -агонистов	Возможное взаимодействие с β -блокаторами (по инструкции)	Противопоказаны
Сальбутамол (ВЕНТОЛИН™)	Не назначают одновременно с такими неселективными блокаторами β -адренорецепторов, как пропранолол	Пропранолол (анаприлин, индерал, обзидан). Потенциально и другие некардиоселективные β -блокаторы: пиндолол (вискен), окспренолол (тразикор)
Фенотерол (БЕРОТЕК Н)	Взаимное снижение эффекта, риск развития тяжелого бронхоспазма	То же
Салметерол (СЕРЕВЕНТ™, ЕВОХАЛЕР™)	Следует избегать одновременного назначения как неселективных, так и селективных β -блокаторов больным с бронхообструктивным синдромом, за исключением случаев крайней необходимости	То же
Формотерол (ФОРМОТЕРОЛ ИЗИХЕЙЛЕР)	Блокаторы β -адренорецепторов могут ослаблять действие Формотерола Изихейлер. Поэтому Формотерол Изихейлер не следует назначать вместе с блокаторами β -адренорецепторов (в том числе с глазными каплями), если их применение не является обязательным	То же
Индакатерол (ОНБРЕЗ БРИЗХАЙЛЕР)	Блокаторы β -адренорецепторов могут ослабить или блокировать эффект агонистов β_2 -адренорецепторов. Индакатерол нельзя назначать вместе с блокаторами β -адренорецепторов (включая глазные капли), за исключением случаев их вынужденного обоснованного применения. При необходимости следует отдать предпочтение кардиоселективным блокаторам β -адренорецепторов, хотя применять их следует с осторожностью	То же

на), в тромбоцитах (уменьшают способность к агрегации). Оба типа рецепторов имеются в ЦНС. Кроме того, сравнительно недавно открыт еще один подтип β -адренорецепторов (β_3 -), локализирующийся преимущественно в жировой ткани, где их возбуждение стимулирует липолиз и образование тепла. Клиническое значение средств, способных блокировать эти рецепторы, еще предстоит уточнить.

В-БЛОКАТОРЫ И В-АГОНИСТЫ ПРИ БА

β -Агонисты (сальбутамол, фенотерол, салметерол, формотерол, индакатерол) широко используют в лечении пациентов с БА и ХОБЛ. Также известно о применении β -блокаторов в составе терапии других сопутствующих заболеваний у пациентов с БА. Кардиоселективные β -блокаторы (например, ацебутолол, атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол) эффективны для лечения пациентов с тиреотоксикозом, тахикардией, АГ, сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом без повышенного риска развития БА.

Так, при анализе результатов 10 исследований по изучению влияния β -блокаторов, в которых селективные β -блокаторы применяли в течение 14 нед, у пациентов с БА не отмечено никаких изменений по сравнению с принимавшими плацебо при использовании спирометрии в качестве контроля дыхательной функции.

Спирометрия — метод исследования функции внешнего дыхания, который включает измерение жизненной емкости легких и скоростных показателей дыхания

Кроме того, использование селективных β -блокаторов после введения β -агонистов приводило к увеличению вдыхаемого объема по сравнению с показателем при применении плацебо. Однако в литературе имеется мало данных о результатах клинических исследований, в которых использовали некардиоселективные β -блокаторы (например, карведилол, надолол, пиндолол, пропранолол, тимолол) у больных с БА. В то же время широко известно предостережение о необходимости избегать приема неселективных β -блокаторов, которые ингибируют β_2 -рецепторы и могут привести к взаимному снижению эффективности у пациентов, принимающих β_2 -агонисты.

В-БЛОКАТОРЫ И В-АГОНИСТЫ ПРИ ХОБЛ

ХОБЛ — это болезнь легких, при которой устойчиво нарушается движение воздушного потока из легких. Это недостаточно диагностируемая, угрожающая жизни болезнь легких, препятствующая нормальному дыханию и полностью неизлечимая. (Наиболее известные термины «хронический бронхит» и «эмфизема» более не используются; в настоящее время они включены в диагноз ХОБЛ.)

По данным ВОЗ, только в 2015 г. от ХОБЛ умерли около 3,2 млн человек, что составляет почти 6% всех случаев смерти в мире в этом году. Основной причиной развития ХОБЛ является табачный дым (в результате потребления табака или вдыхания вторичного табачного дыма)

В связи с этим в ряде исследований оценивали безопасность применения β -блокаторов у пациентов с ХОБЛ. Как у больных с БА, так и у пациентов с ХОБЛ, принимающих β -агонисты, не наблюдали побочных эффектов (снижение функции дыхательных путей или обострений болезни) при назначении кардиоселективных β -блокаторов. В ретроспективном исследовании с участием пациентов с ХОБЛ сообщалось, что у принимавших β -блокаторы реже регистрировали обострение заболевания и не было доказано достоверного влияния кардиоселективности β -блокаторов на развитие обострения ХОБЛ. Однако в этом исследовании более 75% пациентов получали кардиоселективный β -блокатор, что ограничивает возможности данного исследования для оценки относительного риска развития побочных эффектов некардиоселективных β -блокаторов.

По данным других исследований также отмечена аналогичная толерантность к неселективным β -адреноблокаторам при ХОБЛ. Так, влияние метопролола в дозе 95 мг, пропранолола — 80 мг и метопролола — 190 мг на бронхорасширяющий эффект сальбутамола оценивали у пациентов с ХОБЛ. Не обнаружено достоверных различий по данным спирометрии у пациентов этих трех групп с исходным уровнем бронхоспазма при назначении β -блокатора или после провокации метахолином и назначении соответствующего β -блокатора по сравнению с показателем у принимавших плацебо. Однако восстановление дыхательного объема после введения метахолина с последующей ингаляцией сальбутамола было ниже при приеме как пропранолола, так и метопролола в более высокой дозе, но не метопролола в низкой дозе. Аналогичным образом, при назначении в качестве бронхолитика ингаляций β_2 -агониста формотерола, устранение бронхоспазма, спровоцированного предварительным введением метахолина было ниже у принимавших пропранолол в дозе 80 мг, но не метопролол в дозе 100 мг или целипролол в дозе 200 мг.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Применение некардиоселективных β -блокаторов, по всей видимости, представляет высокий риск у пациентов с БА или ХОБЛ. Снижение бронхорасширяющего действия β -агонистов на фоне приема некардиоселективных β -блокаторов является наиболее часто наблюдаемым побочным эффектом некардиоселективных β -блокаторов у таких пациентов. Однако повышение гиперреактивности дыхательных путей наблюдали при приеме β -блокаторов обоих типов.

Кардиоселективные β -блокаторы, вводимые в дозах, которые поддерживают кардиоселективность, по всей видимости, представляют ограниченный риск у пациентов с БА или ХОБЛ даже на фоне приема β -агонистов. Учитывая, что риск развития возможных побочных явлений у пациентов с БА и бронхообструктивными заболеваниями при введении некардиоселективных β -блокаторов выше, при необходимости проведения β -блокады у таких пациентов целесообразно выбирать кардиоселективный β -адреноблокатор.

Руслан Редькин, канд. фарм. наук, Нинель Орловская, канд. фарм. наук, Оксана Данькевич, канд. фарм. наук

- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002; 137:715-725.
- Farland MZ, Peters CJ, Williams JD, Bielak KM, Heidel RE, Ray SM. Beta-blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Pharmacother.* 2013; 47:651-656.
- Rutten FH, Zuihoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010; 170:880-887.
- Chang CL, Mills GD, McLachlan JD, Karalus NC, Hancox RJ. Cardioselective and non-selective beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: effects on bronchodilator response and exercise. *Intern Med J.* 2010; 40:193-200.
- Van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for non-selective beta-blockers. *Chest.* 2005; 127:818-824.