

β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ: СУЧАСНІ КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Пузиренко А.М., Загородний М.І., Горчакова Н.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, β-адреноблокатори, бісопролол

В більшості країнах β-адреноблокатори займають одне з перших десяти місць серед найбільш часто призначених лікарських засобів при серцево-судинних захворюваннях. Це обумовлено їх багатоплановою фармакодинамікою, властивістю зменшувати частоту розвитку ускладнень та смертність хворих з серцево-судинною патологією.

Як свідчать дані метааналізу Фрамінгемського дослідження, у людей з артеріальною гіпертензією (АГ) середній показник частоти серцевих скорочень (ЧСС) вище ніж в нормотензивної популяції, а летальність підвищується в залежності від зростання ЧСС (зниження ЧСС на 5 уд/хв призводить до зниження відносного ризику смерті на 18%) [15,32]. Така закономірність спостерігається у пацієнтів усіх вікових груп. Зміни ЧСС, а також різноманітні порушення серцевого ритму у хворих на АГ перш за все обумовлено підвищенням симпатичної та зниженням парасимпатичної активності. На початкових стадіях артеріальної гіпертензії підвищення симпатичної активності є компенсаторним механізмом для підтримання серцевої діяльності на потрібному рівні. Проте, тривала активація функції симпатичної нервової системи може викликати негативні ефекти та підвищувати ризик виникнення загрозливих для життя станів. Крім того, високе післянавантаження на лівий шлуночок, що пов'язано з підвищення загального периферичного тону судин, призводить до подальшого погіршення насосної функції серця [10,12,31].

β-адреноблокатори (β-АБ) вже більше 40 років застосовують в медичній практиці. У 1958 році С. Powell та J. Slater вперше застосували β-АБ, всього через десять років після відкриття R. Ahlquist β-адренорецепторів (β-АР). За останні 40 років було синтезовано більше 100 β-АБ різних хімічних груп, проте в теперішній час в клінічній практиці використовують біля 30 препаратів [21, 25]. β-АБ являють собою досить неоднорідну групу лікарських засобів за своїми фармакодинамічними та фармакокінетичними властивостями. Єдине що їх об'єднує – це конкурентний антагонізм по відношенню до β-адренергічних рецепторів [27].

Розділяти β-АР на β₁ та β₂-підтипи у 1967 році запропонував А. Lands. Майже всі органи та тканини мають β-адренорецептори, при цьому в клітинах одного типу можуть знаходитись обидва підтипи β-АР, хоча β₂-АР більш розповсюджені в порівнянні з β₁-АР.

За хімічною структурою β-АР – це глікопротеїн, до складу якого входять сім гідрофобних доменів та гідрофільні петлі, що поперемінно розташовані між ними по обидва боки клітинної мембрани. Гідрофобні домени утворюють трансмембранні спіралі, що приблизно однакові за розміром та кількістю амінокислот. Гідрофільні домени більш варіабельні по довжині. Кінцева позаклітинна ділянка β-АР включає аміногрупу, внутрішньоклітинна ділянка – карбоксильну групу. Зв'язування рецептора з лігандом відбувається через амінокислоти трансмембранних доменів, а в ділянці третьої внутрішньоклітинної петлі відбувається взаємодія з G-білком. Знаходження ліганду зв'язуючої ділянки β-АР в середині фосфоліпідного бішару клітинної мембрани може пояснювати більш стійку взаємодію гідрофобних β-АБ з рецептором [24].

Механізм дії β-АБ залежить від β₁-селективності, наявності внутрішньої симпатоміметичної активності, мембраностабілізуючої дії, фармакокінетичних властивостей. Завдяки їх здатності проявляти антиангінальний, антиаритмічний, антигіпертензивний ефекти, β-АБ застосовуються при хронічній серцевій недостатності, стенокардії, тахіаритміях, артеріальній гіпертензії, інфаркті міокарду (дослідження TIBBS, BISOMET, BISEX).

Антиангінальний ефект реалізується завдяки негативній хронотропній та інотропній дії, що обумовлює зниження потреби міокарда в кисні. Крім того, β-АБ зменшують кінцевий діастолічний тиск у шлуночку, а це підвищує градієнт тиску, що подовжує діастолу та поліпшує діастолічну перфузію міокарду, перерозподіляючи коронарний кровотік в сторону субендокардіального відділу [1,13,37].

Антиаритмічна дія β-АБ зумовлена їх властивістю нівелювати вплив симпатичної нервової системи на серце, що зменшує ЧСС, підвищує поріг виникнення фібриляцій, знижує автоматизм синусового та атріовентрикулярного вузла, скорочує тривалість потенціалу дії. Крім того, реалізація антиаритмічного ефекта β-АБ може здійснюватись через пригнічення симпатичної імпульсації з ЦНС на серце, антиішемічну та мембраностабілізуючу дію. Тому β-АБ виділені у окремий клас антиаритмічних засобів [16, 33].

Антигіпертензивна дія різних β-АБ перш за все реалізується за рахунок послаблення скоротливості міокарда лівого шлуночка та зменшення ЧСС, що скорочує серцевий викид. Також зниження артеріального тиску (АТ) може обумовлюватись зменшенням синтезу реніну, ангіотен-

зину II, альдостеронау перебудовою барорефлекторних механізмів дуги аорти та каротидного синуса, центральним пригніченням симпатичного тону та судинно-рухового центра продовгуватого мозку, підвищенням вивільнення вазодилатуючих речовин (простогландинів E_2 та I_2 , оксиду азоту, передсердного натрійуретичного гормону), зменшення загального периферичного судинного опору [2,4,12,26,29].

Селективність β -АБ по відношенню до β_1 -АР має важливе клінічне значення не тільки при бронхообструктивних захворюваннях, але й при враженні периферичних судин (облітеруючий атеросклероз, хвороба Рейно, ендартеріїт) [19]. Застосовуючи селективні β_1 -АБ, β_2 -АР залишаються активними і тому можуть реагувати на дію ендогенних катехоламінів та екзогенних агоністів, що супроводжується додатковим позитивним ефектом – вазодилатацією. Також при застосуванні селективних β_1 -АБ практично не порушується ліпідний та вуглеводний обмін [30]. Проте поняття кардіоселективності досить умовне. Ступінь селективності у різних β -АБ неоднакова та зберігається тільки при застосуванні β -АБ у низьких дозах, а з підвищенням дози вони блокують також й β_2 -АР [4,17,27,35]. Препарати з групи β -АБ також відрізняються й по іншим характеристикам: біодоступністю, часом напіввиведення, властивістю розчинятись у ліпідах чи воді, за наявності внутрішньої симпатоміметичної активності, мембраностабілізуючої дії, вазодилатуючого ефекту, силою блокади специфічних рецепторів, стабільністю та тривалістю дії.

Ліпофільність чи гідрофільність β -АБ відіграє важливу роль у фармакокінетиці препарату. Так, водорозчинні β -АБ (атенолол, соталол, нодалол) в незначній мірі метаболізуються у печінці, виводяться переважно нирками. Амфільні β -АБ (бісопролол, бетаксол, тімол) приблизно на 50% елімінуються нирками та на 50% – печінкою. Ліпофільні в-АБ (пропранолол, метопролол, карведілол) майже повністю метаболізуються печінкою. Враховуючи такі фармакокінетичні властивості, тільки ліпофільні β -АБ здатні впливати на судиноруховий центр довгастого мозку, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр [18,27].

На даний час деякі національні рекомендації вилучили з переліку антигіпертензивних препаратів першої лінії β -АБ. Цьому слугували дані метааналізів F. Messerli, L.H. Lindholm, дослідження ASCOT, ASCOT-BPLA, LIFE, SAFE. Проте така позиція підтримується не всіма країнами, через те, що не можна вважати наведені у цих дослідженнях дані повними та однорідними. В більшості випадків використовувався малоселективний β -адреноблокатор атенолол та застосовувався переважно у людей похилого віку. Тому дані, отримані по відношенню до атенолола, не варто переносити на весь клас β -АБ та судити про його неефективність при АГ.

Незважаючи на дискусійні питання щодо ефективності β -АБ як антигіпертензивних препаратів, ця група займає міцні позиції при веденні хворих на АГ в поєднанні з аритміями, ішемічною хворобою серця (ІХС) та хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (дослідження SHEEP, STOPHypertension, MRC, HER, UKPDS) [14,22,21,34]. Що стосується ХСН, то вона являє собою досить вагому медико-соціальну та фінансову проблему. Так, на ХСН страж-

дає близько 1,5-2% населення світу, а на медичну допомогу їм витрачається 2-3% світового бюджету [9].

Не дивлячись на велику кількість β -АБ, з точки зору доказової медицини всього чотири препарати можна вважати засобами першого ряду для тривалого застосування при ССЗ – бісопролол, небівол, карведілол, метопролол суцинат [3,6,11].

Так, при спонтанній артеріальній гіпертензії у щурів гістологічними та гістохімічними дослідженнями міокарда встановлено наявність гіпертрофії серцевого м'язу, розширення судин потовщення стінок інтрамуральних коронарних артерій, порушень енергетичного обміну. Карведілол сприяє певній нормалізації гістологічних та гістохімічних показників. Комбіноване застосування карведілолу та тіотриазоліну зумовлює підсилення в усіх відділах серця активності ферментів тканинного дихання і зниження гліколізу з поліпшенням морфологічної структури міокарда [5].

Одне з провідних місць серед в-АБ посідає бісопролол (дослідження BISOMET, BIMS). Кардіоселективність цього сучасного лікарського засобу (здатність вплив на β_2/β_1 -адренорецептори) складає 1:75 [8,23,25].

Бісопролол насамперед захищає серце від гіперсимпатикотонії, тобто зменшує частоту серцевих скорочень та знижує силу скорочень міокарду, пригнічує автоматизм передсердь та шлуночків, знижує атріовентрикулярну провідність, також проявляє антиренінову дію, блокуючи в1-адренорецептори клітин юктагломерулярного апарату нирок. Внаслідок цього відбувається зниження ударного об'єму та артеріального тиску, покращення перфузії міокарду та зменшення потреби в кисні, зворотний розвиток гіпертрофії міокарду лівого шлуночка. Бісопролол не має внутрішньої симпатоміметичної активності, властивостей до вазодилатації та рекомендований для лікування хронічної серцевої недостатності (дослідження CIBIS I, CIBIS II, CIBIS III) [7,28].

Бісопролол належить до амфільних сполук, тобто може розчинятись як у ліпідах, так і у воді, що обумовлює подвійний шлях виведення. Тому у пацієнтів із захворюваннями печінки чи нирок, не потрібно проводити корекцію дози цього препарату. Також бісопролол має тривалий період напіввиведення (10-12 год), що дозволяє застосовувати останній лише 1 раз за добу. Тільки 30-35% препарату зв'язується з білками плазми, що суттєво знижує ризик негативної взаємодії бісопрололу з іншими лікарськими засобами. Частково бісопролол метаболізується в печінці цитохромами CYP2D6 та CYP3A4 [1,2].

Незважаючи на деяке послаблення своїх позицій, в-АБ не втрачають своєї актуальності при лікуванні захворювань серцево-судинної системи, які невпинно "крокують" світом та з кожним роком тільки "набирають обертів".

Рецензент: чл.-кор. НАН і НАМН України, д.мед.н., професор Чекман І.С.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисов С.Н. Применение бисопролола в кардиологии / С.Н. Борисов, А.В. Мелехова // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 1(15). – С. 53-56.
2. Бубнова М.Г. Бета-адреноблокаторы в клинической практике / М.Г. Бубнова, В.Б. Красницкий // Кардиология и ангиология. – 2011. – № 1. – С. 42-50.

3. Бубнова М.Г. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование "ПЕРСПЕКТИВА" / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 6. – С. 47-56.
4. Выбор антигипертензивных препаратов у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: фокус на в-блокаторы / О.Д. Остроумова, А.М. Рыкова, Т.Ф. Гусева [и др.] // Consilium medicum. – 2010. – Т. 4, № 11. – С. 24-28.
5. Вплив карведілолу на патоморфологічні та гістохімічні зміни міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М.І. Загородний, Н.А. Колесова, А.С. Свінціцький [та ін.] // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2009. – № 25. – С. 112-115.
6. Гарифуллин Б.Н. Метопролол и карведилол в терапии острого периферического инфаркта миокарда: какой препарат предпочесть / Б.Н. Гарифуллин, А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 4. – С. 51-57.
7. Довгань Р.С. Антигипертензивна ефективність біпрололу у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Наук. вісник Нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2007. – № 1. – С. 49-51.
8. Довгань Р.С. Біпролол: клініко-фармакологічний аспект / Р.С. Довгань // Наук. вісник Нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця – 2008. – №4. – С. 52-56.
9. Дзяк Г.В. Современные представления о роли блокаторов бета-адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности: особенности клинического применения карведилола / Г.В. Дзяк, Г.В. Ханюков // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 4(72). – С. 17-23.
10. Загородний М.І. Фактори ризику розвитку артеріальної гіпертензії / М.І. Загородний, А.С. Свінціцький, І.С. Чекман // Лікарська справа. – 2005. – № 5-6. – С. 22-25.
11. Загородний М.І. Карведілол: клініко-фармакологічні властивості / М.І. Загородний, В.В. Москаленко, А.С. Свінціцький // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 2. – С. 67-72.
12. Зайцева В.И. Фармакологические различия между бета-адреноблокаторами: клинические последствия применения карведилола / В.И. Зайцева // Укр. кардіологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 116-122.
13. Казак Л.І. Артеріальна гіпертензія: фармакотерапевтичні аспекти / Л.І. Казак, М.І. Загородний // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 9. – С. 11-16.
14. Кобалова Ж.Д. Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов / Ж.Д. Кобалова, Ю.В. Котовская // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 91-99.
15. Клинический, гемодинамический и нейрогуморальный эффект перевода больных с хронической сердечной недостаточностью с "не рекомендованных" к применению в-адреноблокаторов на бисопролол в амбулаторной практике / Ф.Т. Агеев, Е.С. Жубрина, А.Г. Овчинников [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 41-47.
16. Могутова П.А. Некоторые аспекты применения в-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / П.А. Могутова, Р.З. Пашиев // Рос. мед. журнал. – 2010. – Т. 18, № 5. – С. 240-242.
17. Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2 типа / Д.В. Небиеридзе, Р.Г. Кулиева, В.Д. Саргсян [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2009. – № 4. – С. 64-68.
18. Недашківський С.М. Клініка, діагностика та інтенсивна терапія при отруєннях в-адреноблокаторами і клонідином / С.М. Недашківський // Therapia. – 2010. – № 3(45). – С. 33-36.
19. Оголь А.Ж. Побічні реакції блокаторів бета-адренорецепторів: уявлення та реальність / А.Ж. Оголь // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 4(72). – С. 63-66.
20. Осовська Н.Ю. Досвід використання бісопрололу у пацієнтів молодого віку з нейроциркуляторною дистонією / Н.Ю. Осовська // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – № 3(17). – С. 22-26.
21. Осадчий К.К. в-адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол / К.К. Осадчий // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 84-89.
22. Радченко Г.Д. Досвід застосування препарату бісопрололу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, І.М. Марцovenko // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 4. – С. 37-44.
23. Романенко В.В. в-адреноблокаторы – "золотой стандарт" в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / В.В. Романенко, З.В. Романенко // Медицинские новости. – 2009. – № 11. – С. 11-18.
24. Сергеев П.В. Очерки биохимической фармакологии / П.В. Сергеев, П.А. Галенко-Ярошевский, Н.Л. Шириновский. – М.: РЦ "Фармединфо", 1996. – 384 с.
25. Селективный в-блокатор бисопролол в лечении артериальной гипертензии / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.Ш. Авишумов [и др.] // Рос. мед. журнал. – 2010. – Т. 18, № 5. – С. 230-235.
26. Торхова Т.В. Клініко-фармацевтичні аспекти застосування блокаторів в-адренорецепторів / Т.В. Торхова // Мистецтво лікування. – 2010. – № 1(67). – С. 59-64.
27. Чазова И.Е. В каких клинических ситуациях целесообразно выбрать фиксированную комбинацию в-адреноблокатора и дигидропиридинового антагониста кальция в терапии артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2010. – № 4. – С. 33-38.
28. Ярынкина Е.А. Преимущества и недостатки антигипертензивной терапии / Е.А. Ярынкина // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 2. – С. 1-7.
29. ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes / B.E. de Zeeuw, V. Perkovic, T. Ninomiya [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20. – P. 883-892.
30. Comparative analysis of beta-blockers with other antihypertensive agents on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / S. Balamuthusamy, J. Molnar, S. Adigopula [et al.] // Am. J. Ther. – 2009. – Vol. 16. – P. 133-142.

31. Increased long-term risk of new-onset diabetes in white-coat and masked hypertension / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1672-1678.

32. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure / F.A. McAlister, N. Wiebe, J.A. Ezekowitz [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 784-794.

33. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study / P. Sleight, J. Redon, P. Verdecchia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1360-1369.

34. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.

35. Safety and efficacy of aggressive blood pressure lowering among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET trial / J. Redon, P. Sleight, G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 4-16.

36. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial / S. Bangalore, F.H. Messerli, C. Wun [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 217-221.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пузыренко А.М., Загородный М.И., Горчакова Н.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В большинстве странах β-адреноблокаторы занимают одно из первых десяти мест среди наиболее часто назначаемых лекарственных средств при сердечно-сосудистых заболеваниях. При выборе β-адреноблокатора в качестве препарата для лечения артериальной гипертензии с высоким риском развития осложнений, роль бисопролола остается достаточно высокой благодаря его фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β-адреноблокаторы, бисопролол.

β-ADRENOBLOCKERS: MODERN CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF APPLICATION IN MEDICAL PRACTICE

Puzyrenko A., Zagorodnyy M., Gorchakova N.

National O.Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. In most countries, β-blockers have one of the first places among the cardiovascular's drugs. When choosing β-blockers as a drug for the treatment of arterial hypertensive with high risk of complications, the role of bisoprolol's quite important due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics.

Key words: hypertension, β-blockers, bisoprolol.