

УДК 616.12-008.64-085.22+616.12-005.4

О. М. БАРНА

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

Терапевтичний практикум: сучасні позиції бета-блокаторів

Резюме

Бета-блокатори були і залишаються одним з найчастіше використовуваних класів кардіологічних препаратів. Особливе місце в повсякденній клінічній практиці сьогодні належить вазодилатативним бета-блокаторам. Небіволол є одним із представників цього підкласу. Його широко застосовують у лікуванні пацієнтів будь якого віку з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю. Небіволол має певні переваги у пацієнтів із супутніми метаболічним синдромом, цукровим діабетом, хронічними обструктивними захворюваннями легень та еректильною дисфункцією завдяки додатковим механізмам дії. З погляду фармакологічної дії небіволол належить до найсучаснішої групи вазодилатативних бета-блокаторів, оскільки, окрім впливу на β_1 -рецептори, є агоністом до рецепторів β_3 , що стимулює утворення оксиду азоту, а це, в свою чергу, приводить до вазодилатації, покращення процесів фібринолізу, зменшення проявів оксидативного стресу. Особливі вазодилатативні властивості небівололу дозволяють забезпечити додаткові позитивні клінічні ефекти, що відображено у більшості сучасних рекомендацій з ведення пацієнтів із різною серцево-судинною патологією.

Ключові слова: небіволол, β_3 -рецептори, оксид азоту, рекомендації

У медичній практиці терапевтів, кардіологів та сімейних лікарів група бета-блокаторів міцно зайняла належне місце, адже спектр застосування різних представників цієї групи надзвичайно великий. Авторитет бета-блокаторів беззаперечний та напрацьований багаторічним досвідом. Однак у час, коли робота всієї медичної спільноти повинна базуватися на доказових даних, бета-блокатори також проходять численні клінічні дослідження, які дозволяють до вже відомих переваг додати нові фармакологічні особливості.

В останніх міжнародних та українських рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертензії бета-блокатори відносять до препаратів з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. У них чітко визначено, що бета-блокатори з вазодилатативним ефектом мають переваги перед так званими «класичними» бета-блокаторами, завдяки суттєвішому зменшенню центрального пульсового тиску та жорсткості аорти. Наявні дані, що центральний аортальний тиск є незалежним предиктором серцево-судинних структурних ушкоджень та клінічних подій.

Бета-блокатори, поряд із діуретиками, інгібіторами АПФ (і-АПФ), антагоністами кальцію (АК) та блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) складають основу антигіпертензивної стратегії лікування [1]. При цьому вони можуть застосовуватися як у монотерапії так і в складі дво- та трикомпонентної антигіпертензивної терапії. При цьому в нових рекомендаціях ЄТК/ЕТАГ 2018 р. з ведення пацієнта з артеріальною гіпертензією зазначено: «Бета-блокатори не є однорідним класом. В останні роки збільшилось використання судинорозширювальних бета-блокаторів, таких як лабеталол, небіволол, целіпролол і карведилол. Дослідження небівололу показали, що він має більш сприятливий вплив на центральний артеріальний тиск (АТ), аортальну жорсткість, дисфунк-

цію ендотелію і т. д. Він не має негативного впливу на ризик розвитку нових випадків цукрового діабету і має більш сприятливий профіль переносимості, ніж класичні бета-блокатори, включаючи меншу побічну дію на сексуальну функцію» [1].

Як ми бачимо, небіволол, завдяки своїм особливим фармакологічним властивостям (вплив на β_3 -рецептори та збільшення синтезу оксиду азоту (NO)) суттєво відрізняється від інших представників цього класу, що може виокремлювати його не лише як бета-блокатор третього покоління, а й навіть як окремий представник цієї групи взагалі.

Небіволол – у чому особливість?

Небіволол є комбінацією D- і L-ізомера в співвідношенні 1:1. D-ізомер надає молекулі здатність до блокування β_1 -рецепторів, а L-ізомер в основному відповідає за вивільнення оксиду азоту. Небіволол має вищу селективність до рецепторів β_1 , ніж інші бета-блокатори, а також чинить вазодилатативний ефект через виробництво оксиду азоту, одержуваного з ендотелію шляхом стимулювання синтази оксиду азоту (NOS). У цьому процесі важливу роль відіграють рецептори β_3 , оскільки вони мають вплив на NOS.

Відомо, що ендотеліальна дисфункція, спричинена оксидативним стресом, є суттєвою патогенетичною ланкою у виникненні артеріальної гіпертензії та подальшому розвитку серцево-судинних катастроф. Знижуючи оксидативний стрес, небіволол забезпечує кращий метаболічний профіль, адже не має негативного впливу на рівні глюкози та ліпідів крові. В клінічних плацебо-контрольованих дослідженнях небіволол показав значне зниження систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) [2], з високим профілем безпеки та низьким рівнем виникнення побічних

ефектів (головний біль в 7,1% проти 5,9% з плацебо, стомлюваність – 3,6% проти 1,5% з плацебо, запаморочення 2,9% проти 2,0% з плацебо). Такі ж результати були отримані і в інших дослідженнях, у яких використовували небіволол з метою лікування АГ у різних групах [3], а також при застосуванні у групі молодих пацієнтів [4].

Порівняно з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, при застосуванні небівололу більший відсоток пацієнтів досягає цільових значень АТ, що дало змогу прирівняти його антигіпертензивну дію до дії антагоністів рецепторів ангіотензину II та блокувальних кальцієвих каналів [5]. Максимальна антигіпертензивна дія спостерігається між 2 і 8 тижнями лікування.

Особливістю небівололу є також запобігання еректильної дисфункції, яка може мати місце при призначенні інших бета-блокаторів. Такий ефект реалізується через здатність збільшувати вивільнення оксиду азоту [6] та дає змогу широко призначати небіволол хворим молодого віку.

Ці додаткові переваги посилюють потенційну роль небівололу при лікуванні гіпертензії, що супроводжується тахікардією та емоційним стресом, найчастіше у молодих людей. Доцільність застосування у пацієнтів з порушеннями обміну глюкози та ліпідного обміну пояснюється плейотропними ефектами небівололу [7, 8]. У хворих на гіпертонічну хворобу та діабет 2-го типу небіволол продемонстрував зниження середніх рівнів глюкози та HbA1c у кількох вікових групах та збільшення холестерину ліпопротеїдів високої щільності [9, 10]. При лікуванні серцевої недостатності небіволол, як і інші представники бета-блокаторів, є препаратом вибору, оскільки в численних дослідженнях доведено зниження смертності та прогресування хвороби приблизно на 30% протягом 5 років [11]. Лікувальний ефект обумовлений зменшенням адренергічної стимуляції, що модулює симпатико-вагальний баланс і запобігає порушенням ритму серця.

Небіволол також застосовується в лікуванні ішемічної хвороби серця, оскільки є дані, що, порівняно з атенололом, він покращує толерантність до фізичних навантажень і збільшує період до появи ангінозних нападів.

Небіволол: чи полягає розгадка клінічних ефектів в агонізмі β3-адренорецепторів?

Унікальний фармакологічний профіль небівололу пояснюється особливостями фармакологічної дії, що приводить до певних додаткових позитивних клінічних та гемодинамічних ефектів. По-перше, це висока селективна блокада β1-рецепторів, що знижує частоту серцевих скорочень у стані спокою та при навантаженні, а також систолічний та діастолічний АТ. При цьому відсутні несприятливі ефекти, пов'язані з блокадою β2-рецепторів. По-друге, вазодилатація, опосередкована вивільненням оксиду азоту, приводить до зниження судинної резистентності периферійних судин та зменшення артеріальної жорсткості. Також при цьому збільшуються систолічний об'єм та фракція викиду (ФВ), забезпечуючи достатній хвилинний об'єм. Порівняно з іншими бета-блокаторами, небіволол не викликає негативних гемодинамічних ефектів, таких як підвищення тиску легеневої артерії та легеневого капілярного тиску (на відміну від метопрололу). Більше того, існують експериментальні дані щодо перспективи застосу-

вання небівололу в лікуванні тяжкої легеневої АГ: «Небіволол може бути перспективним засобом для лікування легеневої АГ, оскільки він поліпшує функцію ендотелію, зменшує ремоделювання легневих судин і покращує функцію правих відділів серця. Проте, поки не проведені клінічні дослідження, рутинне застосування β-адреноблокаторів при легеній АГ не рекомендується» [12].

Впродовж десятиліть вважалося, що гемодинаміка та функціонування міокарда базується на двох основних типах рецепторів – β1 та β2, а також α-рецепторів на судинному рівні, які діють суміжно із ренін-ангіотензин-альдостероновою системою. Ендогенні катехоламіни діють на серце через спільний вплив на рецептори міокарда, регулюючи скоротливу здатність серця. В ситуаціях, коли збільшуються рівні катехоламінів (у випадку адренергічної гіпертензії або серцевої недостатності), відбувається гіперстимуляція рецепторів та спостерігається ушкоджувальний вплив на клітини міокарда.

Сьогодні відомо, що не лише перераховані рецептори беруть участь у координації роботи серця та судин, адже виявлено, що в організмі людини є ще один тип рецепторів: β3-рецептори у передсердях та шлуночках [13]. Ці рецептори, закодовані в хромосомі 8, раніше розглядали як рецептори жирової тканини, де вони регулюють термогенез, і описані також в м'язовій стінці сечового міхура та жовчного міхура. При проведенні клінічних досліджень було помічено, що при наявності високих рівнів катехоламінів підвищується вплив β3-рецепторів [14, 15]. Дія цих рецепторів приводить до зменшення інотропності, сприяючи зниженню впливу «шкідливого перевищення» катехоламінів на β1-рецептори, що може виникати при гіпертрофії, фіброзі та апоптозі. Таким чином, агонізм до β3-рецепторів може мати захисний ефект на рівні міокарда [16, 17]. Активація того чи іншого рецептора залежить від клінічної ситуації та рівня циркулюючих катехоламінів.

Ефект рецепторів β3 пов'язаний з активацією через NO. Є три ізоформи NO синтази (NOS), у хворих з серцевою недостатністю за захисний ефект через підвищення NO на рівні міокарда відповідають NOS_e (ендотеліальна синтаза) та ONS_n (нейрональна синтаза) [18, 19]. Кілька досліджень показали, що небіволол реалізує свій вплив через комбіновану дію: блокади β1-рецепторів та агонізму до β3-рецепторів. На рівні судин збільшення оксиду азоту викликає вазодилатацію, а на рівні міокарда він сприяє відновленню необхідного балансу для досягнення адекватного інотропного ефекту, запобігаючи збільшенню вмісту катехоламінів. Агонізм до β3-рецепторів на коронарному судинному рівні викликає вазорелаксацію, опосередковану оксидом азоту (NO), особливо в зоні мікроциркуляції. Враховуючи, що важливим компонентом ремоделювання міокарда є адаптація капілярів при гемодинамічному стресі та неоангіогенез, β3-агоністичні властивості можуть сприяти постінфарктному ремоделюванню [20]. Саме таку дію чинить небіволол, покращуючи утворення рубцевої тканини та периферійну вазодилатацію, сприяючи релаксації шлуночків.

В експериментальних дослідженнях на тваринах з перенесеним інфарктом міокарда лікування небівололом показало зменшення апоптозу кардіоміоцитів та поліпшення скорочувальної функції серця через механізм, пов'язаний з агонізмом до β3-рецепторів.

Схоже, що саме цей механізм може пояснити нові клінічні дані щодо різного впливу небівололу, карведилолу або метопрололу сукцинату на розвиток ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ), ускладненим дисфункцією лівого шлуночка [21]. Недавнє дослідження 172 пацієнтів з вищезазначеною патологією продемонструвало сприятливий вплив небівололу (порівняно з карведилолом та метопрололу сукцинатом) на зниження комбінованого ризику виникнення нефатального ІМ, серцево-судинної смерті, госпіталізації через нестабільну стенокардію або серцеву недостатність, інсульту або ревааскуляризації протягом 12-місячного спостереження. Частота розвитку ускладнень складала 14,5 % у групі небівололу, 20,3 % у групі карведилолу та 31,5 % у групі метопрололу. Додатковою перевагою призначення небівололу хворим на гострий коронарний синдром є антитромбоцитарний ефект препарату [22, 23].

Ці ж самі механізми можуть пояснити ефект небівололу, що спостерігався у дослідженні SENIORS у хворих на хронічну серцеву недостатність (СН) [24], в якому вивчався вплив призначення небівололу на наслідки захворювання та повторну госпіталізацію у літніх хворих із серцевою недостатністю. В дослідженні брали участь пацієнти з серцевою недостатністю з будь-якою ФВ віком від 70 років і старше. Було виявлено зниження смертності та серцево-судинних госпіталізацій на 14 %, при цьому кількість побічних ефектів у групі небівололу виявилася на рівні з групою плацебо. Саме цей результат дозволив в останніх Європейських рекомендаціях з лікування хворих на хронічну СН 2016 року, в розділі «Вплив лікування на смертність при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду», зазначити: «Дослідження інгібіторів АПФ, БРА, бета-адреноблокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів не зуміли продемонструвати зниження смертності у пацієнтів з серцевою недостатністю зі збереженою та помірно зниженою ФВ. Однак у осіб літнього віку з будь-якою ФВ небіволол знижує комбіновану кінцеву точку смерті або серцево-судинних госпіталізацій без суттєвих відмінностей між ефектом лікування в залежності від вихідного рівня ФВ» [25].

Висновки

Бета-блокатори широко застосовують для лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією в багатьох клінічних ситуаціях, що підтверджується всіма сучасними рекомендаціями.

При цьому в усіх нормативних документах відзначається неоднорідність цього класу препаратів. Велика увага сьогодні приділяється додатковим можливостям бета-блокаторів з вазодилататорною дією.

Оксид азоту – потужний вазодилатор, який присутній як в фізіологічних умовах, так і в умовах ішемії. Стимуляція β_3 -адренорецепторів з наступним збільшенням синтезу оксиду азоту на рівні міокарда та судин може змінити підхід до спектра застосування окремих представників цього важливого класу препаратів. Небіволлол, через механізм, пов'язаний з агонізмом β_3 -адренорецепторів, має додатковий сприятливий вплив на зниження артеріального тиску, поліпшує скорочувальну функцію шлуночків при хронічній СН та після гострого ІМ.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. J. Heart. – 2018. – No. 39. – P. 3021–3104.
- Weiss R. J. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage I-II hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebocontrolled monotherapy trials / R. J. Weiss, E. Saunders, M. Greathouse // Clin. Ther. – 2011. – No. 33– P. 1150–1161
- Efficacy and tolerability of nebivolol: does age matter? A retrospective analysis of three randomized, placebo-controlled trials in stage I–II hypertension / F. W. Germino, Y. Lin, V. Pejovic, L. Bowen // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2012. – No. 6– P. 185–199.
- Nebivolol monotherapy in younger adults (younger than 55 years) with hypertension: a randomized, placebocontrolled trial / T. D. Giles, B. V. Khan, J. Lato [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2013. – No. 15. – P. 687–693.
- Beta-blockade in hypertension and congestive heart failure / E. Ambrosioni, S. Bacchelli, D. D. Esposti, C. Borghi // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. – No. 3– S. 25–31.
- Sharp R. P. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction / R. P. Sharp, B. J. Gales // Thera. Adv. Urol. – 2017. – No. 9– P. 59–63.
- Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: The YESTONO Study / A. Schmidt, C. Graf, K. Brixius, J. Scholz // Clin. Drug. Invest. – 2007. – No. 27. – P. 841–849.
- The anti-inflammatory effects of Nebivolol in human coronary smooth muscle cells: clinical implications / T. Celik, A. Iysoy, E. Kardesoglu, F. Fici // Int. J. Cardiol. – 2009. – No. 133. – P. 415–416.
- Nebivolol lowers blood pressure and increases weight loss in patients with hypertension and diabetes in regard to age / D. Ladage, C. Reidenbach, E. Rieckeheer [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2010. – No. 56– P. 275–281.
- Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxidative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension / P. Peter, U. Martin, A. Sharma, F. Dunne // J. Clin. Pharm. Ther. – 2006. – No. 31– P. 153–159.
- Shibata M. C. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure / M. C. Shibata, M. D. Flather, D. Wang // Eur. J. Heart. Fail. – 2001. – No. 3– P. 351–357.
- Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension / F. Perros [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – No. 65 (7). – P. 668–680.
- Functional beta3-adrenoceptor in the human heart / C. Gauthier, G. Tavernier, F. Charpentier [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – No. 98– P. 556–562.
- Sirosberg A. D. Structure and function of the beta 3-adrenergic receptor / A. D. Strosberg // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1997. – No. 37– P. 421–450.
- Upregulation of β_3 -adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium / St phane Moniotte, Lester Kobzik, Olivier Feron, Jean-No l Trochu [et al.] // Circulation. – 2001. – No. 103– P. 1649–1655.
- Functional beta3-adrenoceptor in the human heart / C. Gauthier, G. Tavernier, F. Charpentier [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – No. 98– P. 556–562.
- The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle / C. Gauthier, V. Leblais, L. Kobzik [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998. – No. 102– P. 1377–1384.
- Cardioprotective effect of beta-3 adrenergic receptor agonism: role of neuronal nitric oxide synthase / X. Niu, V. L. Watts, O. H. Cingolani [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – No. 59– P. 1979–1987.
- Nebivolol protects against myocardial infarction injury via stimulation of Beta 3-adrenergic receptors and nitric oxide signalling / Z. Zhang, L. Ding, Z. Jin [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – No. 9: e98179.
- Balligand J. L. Beta3-adrenoreceptors in cardiovascular diseases: new roles for an “old” receptor / Balligand J. L. // Curr. Drug. Deliv. – 2013. – No. 10. – P. 64–66.
- Nebivolol versus carvedilol or metoprolol in patients presenting with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction / M. Ozaydin, H. Yucel, S. Kocyigit [et al.] // Med. Princ. Pract. – 2016. – No. 25– P. 316–322.
- Influence of different β -blockers on platelet aggregation in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy / V. Ignjatovic, S. Pavlovic, V. Miloradovic [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2015. – No. 21– P. 44–52.
- Both carvedilol and nebivolol may improve platelet function and prothrombotic state in patients with nonischemic heart failure / M. Karabacak, A. Dogan, F. Aksoy [et al.] // Angiology. – 2014. – No. 65– P. 533–537.
- Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy / S. Ghio, G. Magrini, A. Serio [et al.] // Eur. Heart. J. – 2006. – No. 27– P. 562–568.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) / P. Ponikowski [et al.] // European. Heart. Journal. – 2016. – Vol. 37, Issue 27. – P. 2129–2200.

Терапевтический практикум: современные позиции бета-блокаторов

О. Н. Барна

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

Бета-блокаторы были и остаются одним из наиболее часто используемых классов кардиологических препаратов. Особое место в повседневной клинической практике сегодня принадлежит вазодилатационным бета-блокаторам. Небиволол является одним из представителей этого подкласса. Его широко применяют в лечении пациентов любого возраста с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Небиволол имеет определенные преимущества у пациентов с сопутствующими метаболическим синдромом, сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких и эректильной дисфункцией благодаря дополнительным механизмам действия. С точки зрения фармакологического действия небиволол относится к современной группе вазодилатационных бета-блокаторов, поскольку, кроме воздействия на β_1 -рецепторы, является агонистом к рецепторам β_3 , что стимулирует образование оксида азота, а это, в свою очередь, приводит к вазодилатации, улучшению процессов фибринолиза, уменьшению проявлений оксидативного стресса. Особые вазодилатационные свойства небиволола позволяют обеспечить дополнительные положительные клинические эффекты, что отражено в большинстве современных рекомендаций по ведению пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: небиволол, β_3 -рецепторы, оксид азота, рекомендации

Therapeutic Practicum: modern positions of beta-blockers

O. M. Barna

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Beta-blockers have been and remain one of the most commonly used classes of cardiology drugs. A special place in everyday clinical practice today belongs to vasodilating beta-blockers. Nebivolol is one of the representatives of this subclass. It is widely used in the treatment of patients with arterial hypertension, coronary heart disease and heart failure of any age, and has certain benefits in patients with concomitant metabolic syndrome, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease and erectile dysfunction due to additional mechanisms of action. In terms of pharmacological action, nebivolol belongs to the most modern vasodilating beta-blocker group, since, apart from its effect on β_1 -receptors, it acts as an agonist to β_3 receptors that stimulates the formation of nitric oxide, which leads to vasodilation, improved fibrinolysis, decreased oxidative stress. Special vasodilating properties of nebivolol can provide additional positive clinical effects, as reflected in most current guidelines for the management of patients with different cardiovascular pathologies.

Key words: nebivolol, β_3 -receptors, nitric oxide, recommendations