

ТРУДНЫЙ ВЫБОР β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е. Буланова, кандидат медицинских наук,
О. Драпкина, доктор медицинских наук, профессор,
И. Попова, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: drapkina@bk.ru

β-Адреноблокаторы (β-АБ) доказали свою высокую эффективность и относительную безопасность. В число основных эффектов блокады β-адренорецепторов, расположенных во всех гладкомышечных волокнах, в том числе в стенке сосудов, входят гипотензивный, антиишемический, антиоксидантный, антиаритмический. Среди β-АБ особое место занимает липофильный кардиоселективный β₁-блокатор небиволол. Доказаны его высокая эффективность в коррекции дисфункции эндотелия у больных с артериальной гипертензией и ИБС, его антиатеросклеротические свойства, связанные со способностью нормализовать синтез эндотелиального оксида азота.

Ключевые слова: оксид азота, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, β-блокаторы, метаболический синдром.

β-Адреноблокаторы (β-АБ) применяются во врачебной практике в течение многих десятилетий. Доказаны их высокая эффективность и относительная безопасность. В середине прошлого века, когда было обнаружено влияние медиаторов симпатической нервной системы (катехоламинов) на функции сердца, появилась возможность изучить новое патогенетическое направление в терапии сердечной патологии. В середине 1960-х годов был синтезирован первый β-АБ – пропранолол, в 1967 г. открыты подгруппы адренорецепторов, и ученые приступили к исследованию селективности адреноблокады [1, 11, 12].

В 1988 г. группе ученых во главе с профессором J. Black была присуждена Нобелевская премия за описание механизма действия β-АБ. Внедрение этих препаратов в клиническую практику называли величайшим прорывом в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад [5].

В основе терапевтического действия лекарственных веществ лежит изменение скорости функционирования физиологических систем клетки. Торможение или возбуждение процессов в специализированной клетке приводит к снижению или усилению ее функции, и таким образом достигается необходимый лечебный эффект. Рецепторы (макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к действию химических соединений), чувствительные к адреналину, называют адренергическими.

Для понимания процессов проведения нервного импульса и ответа эффекторного органа необходимо вспомнить строение синапса. Адренергические синапсы образованы окончаниями постганглионарных симпатических (адренергических) волокон и клетками эффекторных органов. При поступлении нервного импульса происходит деполяриза-

ция пресинаптической мембраны, открываются потенциал-зависимые Ca²⁺-каналы, ионы Ca²⁺ способствуют высвобождению норадреналина (НА) в синаптическую щель. Часть НА дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы. НА действует на адренорецепторы постсинаптической мембраны эффекторной клетки.

К адренорецепторам относят рецепторы α₁, α₂, β₁ и β₂; α₁- и β₁-рецепторы находятся на постсинаптической мембране, т.е. на мембране клетки эффекторного органа. По-видимому, α- и β-адренорецепторы имеются в одних и тех же органах, но в конкретном органе преобладают адренорецепторы одного вида. α₂-Рецепторы и β₂-рецепторы локализируются на мембранах клеток эффекторных тканей вне синапсов (внесинаптические рецепторы). Они возбуждаются в ответ на адреналин, синтезирующийся хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников. α₂-Рецепторы могут возбуждаться также циркулирующим в крови НА.

α₂- и β₂-Адренорецепторы располагаются также на окончаниях адренергических волокон пресинаптической мембраны. Возбуждение пресинаптических α₂-рецепторов приводит к уменьшению выделения НА, а возбуждение пресинаптических β₂-рецепторов увеличивает его выделение. Чрезмерное выделение НА стимулирует пресинаптические α₂-рецепторы, и по механизму отрицательной обратной связи выделение НА уменьшается. Пресинаптические β₂-рецепторы стимулируются циркулирующим в крови адреналином, что увеличивает высвобождение НА.

Пресинаптические α₂-рецепторы имеются и на окончаниях постганглионарных парасимпатических (холинергических) волокон. При их возбуждении снижается выделение ацетилхолина.

Вещества, стимулирующие адренергические рецепторы, называют адреномиметиками, блокирующие адренергические синапсы – адреноблокаторами, усиливающие выделение медиатора – симпатомиметиками, уменьшающие его выделение – симпатолитиками.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗБУЖДЕНИЕМ α- И β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ:

- α₁ – расширение зрачков (мидриаз); вазоконстрикция; увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС); повышение АД; сокращение миометрии; закрытие внутреннего сфинктера мочевого пузыря;
- α₂ – вазоконстрикция; снижение высвобождения НА; снижение высвобождения ацетилхолина; снижение секреции инсулина;
- β₁ – усиление сокращений сердца (инотропное действие); увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС); стимуляция атриовентрикулярной (АВ) проводимости (дромотропное действие); повышение автоматизма АВ-узла и волокон Пуркинье; высвобождение ренина; стимуляция липолиза;
- β₂ – вазодилатация; снижение ОПСС; бронходилатация; расслабление миометрии; усиление гликогенолиза, глюконеогенеза, снижение синтеза гликогена.

После первоначального внедрения в практику обнаружили существенные побочные эффекты β-АБ, в первую очередь – пропранолола. Наличие сопутствующей патологии – хронических obstructивных болезней легких, сахарного диабета, нарушений липидного обмена, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей – значительно ограничивало область их применения.

Появились сомнения в эффективности этой группы препаратов при сердечной недостаточности, гипертонической болезни, стенокардии высоких функциональных классов. Открытие и внедрение в практику различных подгрупп этих препаратов способствовало снижению количества побочных эффектов и существенно расширило показания к их назначению [3, 4, 13].

Основные эффекты блокады β -адренорецепторов, расположенных в гладкомышечных волокнах, в том числе и в стенке сосудов [2]:

- гипотензивный, обусловленный вазодилатацией, являющийся следствием ингибирования продукции ренина и ангиотензина II, ослабления центральных адренергических влияний, снижением сердечного выброса;
- антиишемический; снижение потребности миокарда в кислороде достигается благодаря снижению ЧСС и сократимости миокарда; вследствие удлинения диастолы за счет уменьшения ЧСС улучшается коронарная перфузия;
- антиоксидантный, обусловленный ингибированием выброса свободных жирных кислот из жировой ткани, вызванного катехоламинами;
- антиаритмический — результат снижения ЧСС и порога спонтанной депполяризации эктопических водителей ритма, удлинения рефрактерного периода АВ-узла.

Воздействие неселективных β -АБ на β_2 -рецепторы используется в лечении некардиальной патологии: при портальной гипертензии, глаукоме, мигрени, тиреотоксикозе. Блокирование действия катехоламинов на ЦНС применяется для снятия симптомов тревожности, сердцебиения; описано применение пропранолола с этой целью хирургами, музыкантами, актерами [9].

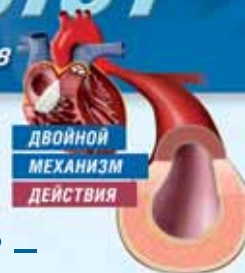
Классификация β -АБ предусматривает разделение их на группы в зависимости от специфических фармакодинамических или фармакокинетических эффектов: селективности по отношению к подтипам рецепторов (β_1 и β_2); наличия внутренней симпатомиметической активности (действие как частичного агониста); сочетанного действия на α -адренорецепторы; способности растворяться в воде и липидах (гидрофильность и липофильность); продолжительности действия.

Чаще всего β -АБ подразделяют на селективные (кардиоселективные) и неселективные в зависимости от способности блокировать только β_1 - или β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Первыми в клиническую практику вошли неселективные β -АБ: пропранолол, затем надолол, тимолол, лабеталол. Селективность препаратов дозозависима и имеет место при применении среднетерапевтических доз; при увеличении дозы селективность снижается. Кардиоселективные β -АБ — метопролол, атенолол; из кардиоселективных β -АБ бисопролол и небиволол оказывают наибольшее влияние на β_1 -адренорецепторы, расположенные преимущественно в миокарде.

По фармакокинетическим характеристикам различают липо- и гидрофильные препараты. Липофильные (метопролол, пропранолол) легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), биологические мембраны, метаболизируются в печени, могут накапливаться и приводить к передозировке у пациентов с печеночной недостаточностью. Проникая через ГЭБ, липофильные β -АБ снижают влияние симпатической нервной системы на сердце, замедляя ремоделирование миокарда. Связываясь с центральными β_1 -адренорецепторами, они повышают тонус блуждающе-

Небилет®

Небиволол 5 мг № 14, 28



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами

Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ*

Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД 2 типа**

Риск развития новых случаев СД сравним с плацебо*



* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2009 // J. Hypertens. 2009; 27: 000-000

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841-849.

го нерва, обеспечивая дополнительный антиаритмический эффект. Гидрофильные препараты (атенолол, эсмолол) плохо проходят через ГЭБ, неполностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта и выделяются в неизмененном виде или как активные метаболиты через почки. Период их полувыведения увеличивается при снижении скорости клубочковой фильтрации. Различают также амфифильные β -АБ (биспролол, бетаксол, небиволол), они метаболизируются и печенью, и почками. При недостаточности какой-либо выделительной системы возможно адаптационное перераспределение препарата.

Продолжительность эффекта β -АБ определяется скоростью их связывания и диссоциации с рецепторами. Наиболее выгодные фармакокинетические характеристики периода полувыведения (14–22 ч) имеют биспролол, небиволол, метопролол, бетаксол [2].

Ряд β -АБ (лабеталол, карведилол) оказывают вазодилатирующее действие благодаря наличию у них α_1 -адреноблокирующей активности. В клинических исследованиях показано снижение уровня смертности и частоты госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при приеме β -АБ, в частности, карведилола [10, 16, 17, 19].

При применении препаратов с внутренней симпатомиметической активностью (ацебутолол, пиндолол, талинолол) можно было бы ожидать уменьшения бронхоспазма, периферической вазоконстрикции, метаболических эффектов. Однако в клинических исследованиях показано, что эти препараты имеют значительно менее выраженные кардиопротективные свойства и не предотвращают внезапную смерть. Поэтому в настоящее время они особого практического значения не имеют [6, 18].

Прием неселективных β -АБ может вызвать повышение гликемии и инсулинорезистентность. Назначать β -АБ больным сахарным диабетом следует с осторожностью, но они не противопоказаны таким больным. β -АБ снижают чувствительность к инсулину и усугубляют дислипидемию. Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к усилению гликогенолиза в печени и скелетных мышцах, глюконеогенеза и высвобождению инсулина [15, 20]. Дислипидемия возникает в результате снижения действия липопротеинлипазы, отвечающей за метаболизм эндогенных триглицеридов. Прием селективных β -АБ предотвращает такие нарушения.

Особое место среди β -АБ занимает липофильный β_1 -адреноблокатор небиволол (Небилет®), отличающийся наивысшей степенью кардиоселективности (индекс блокирования β_1/β_2 -рецепторов – 293, что в 10–20 раз выше такового у других β -АБ). Небиволол конкурентно и избирательно блокирует β_1 -адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов, модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора NO, не являясь при этом его донатором. Небиволол представляет собой рацемат, состоящий из 2 энантиомеров – SRRR (D-небиволол) и RSSS (L-небиволол), обладающих специфическими фармакологическими свойствами. D-небиволол – конкурентный высоко-селективный блокатор β_1 -адренорецепторов. L-небиволол оказывает сосудорасширяющее действие, модулируя высвобождение NO из эндотелия сосудов. Наличие вазодилатирующих и вазопротективных свойств позволяет отнести препарат к β -адреноблокаторам III поколения. Небиволол не вызывает синдрома отмены и толерантности к терапии при многолетнем приеме по стандартной схеме 5 мг 1 раз в день. Применение небиволола улучшает показатели системной и внутри-

сердечной гемодинамики. Небиволол – пролонгированный препарат, мягко и длительно снижающий ЧСС, АД в покое и при физической нагрузке; он снижает конечное диастолическое давление в левом желудочке, улучшает диастолическую функцию сердца (снижает давление наполнения, удлиняет диастолу), уменьшает ОПСС. Снижая ЧСС, преднагрузку и постнагрузку, подавляя влияние на миокард циркулирующих катехоламинов, небиволол опосредованно уменьшает потребность миокарда в кислороде, количество и тяжесть приступов стенокардии, повышает переносимость физической нагрузки. Препарат обладает кардиопротективными свойствами: в ответ на его отрицательное ино- и хронотропное действие улучшается сократимость участков миокарда, находящихся в гибернирующем состоянии. Его антиаритмическое действие обусловлено подавлением патологического автоматизма сердца (в том числе – в патологическом очаге) и замедлением АВ-проводимости. Доказана высокая эффективность небиволола у больных артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью. Многоцентровое международное исследование SENIORS доказало положительное действие небиволола на кардиологических больных [8, 11, 14, 19].

Описаны случаи достоверного снижения уровня креатинина, степени контрастированной нефропатии при проведении коронароартериографии на фоне приема небиволола (5 мг/сут) в сравнении с таковыми при приеме метопролола [7].

Небиволол не влияет на бронхиальную проходимость у больных с обструктивными болезнями легких. Способность небиволола нормализовать синтез NO позволяет ему улучшать функцию эндотелия и проявлять антиоксидантные, антипролиферативные, антитромботические свойства. Благодаря тормозящему действию на развитие диабетической ангиопатии вследствие стимуляции синтеза NO, отсутствию влияния на углеводный обмен и улучшению липидного спектра плазмы препарат может применяться у больных сахарным диабетом.

На сегодня многие вопросы, связанные с применением β -АБ, по-прежнему до конца не ясны. Однако опыт многолетнего использования этой группы препаратов, результаты многочисленных крупных международных исследований показывают, что их популярность будет продолжать расти и спектр их применения будет расширяться.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия / М.: Универсум. – 1993; 397 с.
2. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов. Матлы XII научно-практ. конф. Московской ассоциации кардиологов « β -Адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии» / М., 1997.
3. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы: современные подходы к применению // Тер. арх. – 2002; 1 (74): 67–70.
4. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы: принципы терапии с позиций доказательной медицины // Кардиология. – 2002; 4 (42): 82–5.
5. Шилов А.М., Мельник М.В., Авшалумов А.Ш. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий врач. – 2010; 2: 7–12.
6. Явелов И.С. Медикаментозное лечение инфаркта миокарда в подостром периоде заболевания и после выписки из стационара // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2022, 1 (1): 30–4.
7. Avci E., Yeşil M., Bayata S. et al. The role of nebivolol in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction // Anadolu. Kardiyol. Derg. – 2011; 11 (7): 613–7.

8. Devereaux P., Scott Beattie W., Choi P. et al. How strong is the evidence for the use of perioperative β -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. – 2005; 331: 313–21.

9. Elman M., Sugar J., Fiscella R. et al. The effect of propranolol versus placebo on resident surgical performance / *Transactions of the American Ophthalmological Society*. – 1998; 96: 283–91.

10. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B. et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a β -blocker at hospital discharge // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2001; 14: 589–95.

11. Gourine A., Bondar S., Spyer K. et al. Beneficial Effect of the Central Nervous System β -Adrenoceptor Blockade on the Failing Heart // *Circ. Res.* – 2008; 102: 633–6.

12. Leinck J. In introduction to *Cardiovascular Physiology* / London: Butterworth. – 1991; 279 p.

13. Mashford M., Collin H., Cooper M. et al. *Analgesic. Therapeutic Guidelines / Therapeutic Guidelines Limited*. – 2002; 488 p.

14. Maggioni A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2005; 7: 15–21.

15. Moser M., Sowers J. *Clinical Management of Cardiovascular Risk Factors in Diabetes* / 2nd ed. Caddo, Okla. – 2005; 288 p.

16. Packer M. β -adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1998; 41 (Suppl. 1): 39–52.

17. Packer M., Bristow M., Cohn J. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1996; 334: 1349–55.

18. Reeves R., Boer W., DeLeve L. et al. β -blockade disappearance rate predicts β -adrenergic hypersensitivity // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1989; 46: 279–90.

19. Tendera M. Epidemiology, treatment and guidelines for the treatment of heart failure in Europe // *Eur. Heart J.* – 2005; 7: 5–10.

20. Tse W., Kendall M. Is there a role for β -blockers in hypertensive diabetic patients? // *Diabet. Med.* – 1994; 11: 137–44.

DIFFICULT CHOICE OF β -ADRENOBLOCKERS IN CLINICAL PRACTICE

E. Bulanova, Candidate of Medical Sciences; Professor *O. Drapkina*, MD;

I. Popova, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

β -Adrenoblockers (β -ABs) have proved their efficacy and relative safety. The basic effects of block of β -ABs located in all smooth muscle fibers, including those in the vessel wall, are antihypertensive, anti-ischemic, antioxidant, and antiarrhythmic. The lipophilic cardioselective β_1 -blocker nebivolol holds a special place among β -ABs. There is evidence for its high efficacy in correcting endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary heart disease and for its antiatherosclerotic properties associated with its ability to normalize the synthesis of endothelial nitric oxide.

Key words: nitric oxide, heart failure, arterial hypertension, β -blockers, metabolic syndrome.

МЕСТО ПРЕПАРАТА МАНИНИЛ® В СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Л. Недосугова, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: profmila@rambler.ru

В арсенале пероральных сахароснижающих препаратов глибенкламид (Манинил®) сохраняет лидирующие позиции как наиболее эффективное по своей гипогликемизирующей активности средство. Эффективность препарата обусловлена его уникальной химической структурой, содержащей не только сульфонилмочевинное кольцо, но и бензамидную группу в боковой цепи, что обеспечивает максимальное сродство к рецептору сульфонилмочевин-1 (SM1 – SUR1) на β -клетках аденозинтрифосфатзависимых K^+ -каналов, с одной стороны, и возможность связывания с SUR2A на таких клетках периферических тканей, как кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудистой стенки и нейроны – с другой. Вместе с тем данная особенность может повышать риск гипогликемических состояний и оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Рассматриваются данные клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность препарата, получившего в 2010 г. Премию лекарственных средств Г.Г. Крейтцфельдта на основе доказательной базы долгосрочных наблюдений, продемонстрировавших снижение риска сосудистых осложнений сахарного диабета, возможность легко комбинироваться с препаратами других групп, назначения пожилым и мультиморбидным пациентам. Глибенкламид – единственный препарат SM, внесенный в список жизненно важных лекарственных средств ВОЗ.

Ключевые слова: терапия сахарного диабета типа 2, секреция инсулина, рецептор сульфонилмочевин – SUR, K^+ _{АТФ}-каналы, ишемическое прекодиционирование, гипогликемические состояния.

Сахарный диабет типа 2 (СД2) – одно из наиболее распространенных заболеваний. Оно поражает население как экономически развитых, так и развивающихся стран. По данным Международной ассоциации диабета (IDF), в 2011 г. численность больных СД достигла 366 млн, по прогнозам экспертов ВОЗ к 2030 г. количество больных СД2 составит 438 млн человек. По определению D. Reaven, СД2 – «хроническое, неизлечимое, прогрессирующее заболевание», течение которого осложняется развитием специфических сосудистых осложнений, так называемых микроангиопатий, и бурным прогрессированием атеросклероза, приводящего к сердечно-сосудистой летальности больных СД2 в 4–5 раз чаще, чем в общей популяции [16]. Серией крупных рандомизированных исследований [20, 27, 29, 33, 34] доказано значение жесткого гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, что требует применения агрессивной тактики лечения СД2 с использованием эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов