

УДК 616.12-008.64: 615

А.И. Беловол

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В обзоре рассматриваются вопросы клинической фармакологии β -адреноблокаторов, применяемых для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Подробно обсуждаются фармакологические свойства, особенности фармакокинетики и фармакодинамики бисопролола, карведилола, метопролола и небиволола, обеспечивающие дополнительные возможности в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, клиническая фармакология, хроническая сердечная недостаточность, лечение.

В настоящее время β -адреноблокаторы (БАБ) заняли прочное место в ряду препаратов первого ряда для терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Их способность замедлять прогрессирование болезни, число госпитализаций и улучшать прогноз декомпенсированных больных не вызывает сомнений (уровень доказанности А). Данные доказательной медицины демонстрируют, что БАБ (бисопролол, карведилол или метопролол сукцинат) эффективно снижает смертность и заболеваемость (потребность в госпитализациях) у пациентов с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, наряду с улучшением клинического статуса (функциональный класс ХСН, толерантность к физической нагрузке, качество жизни). Причем, по способности снижать риск заболеваемости и смерти декомпенсированных больных БАБ даже превосходят ингибиторы АПФ. В данном обзоре представлены особенности клинической фармакологии БАБ, подтвердивших эффективность при применении у больных ХСН.

В основе фармакологических эффектов всех БАБ лежит их способность ослаблять физиологические и патофизиологические эффекты норадреналина и адреналина, которые опосредуются α - и β -адренергическими рецепторами (АР). Различают два типа α -адренорецепторов (α_1 - и α_2 -) и по меньшей мере три типа β -АР (β_1 -, β_2 - и β_3 -) [1]. АР разделяются на пресинаптические, постсинаптические и экстраинаптические в зависимости от их расположения относительно синаптических мембран постганглионарного симпатического нерва. Пресинаптические α_2 - и β_2 -АР опосредуют высвобождение норадреналина в синаптическую щель [2]. При стимуляции α_2 -адренорецепторов высвобождение норадреналина уменьшается, в то время как при стимуляции β_2 -адренорецепторов, наоборот, увеличивается. Таким образом, α_2 -адренорецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон по механизму отрицательной обратной связи, а β_2 -адренорецепторы - по механизму положительной обратной связи [3].

Знание физиологической роли пресинаптических α_2 - и β_2 -АР важно для понимания некоторых фармакологических эффектов блокаторов α - и β -адренорецепторов. Установлено, что в условиях блокады α_2 -адренорецепторов высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов увеличивается, а в условиях блокады β_2 -адренорецепторов, напротив, уменьшается. Постсинаптические α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - и β_3 -АР располагаются на мембранах клеток-мишеней и опосредуют эффекты норадреналина, который высвобождается в синаптическую щель из окончаний постганглионарных симпатических нервов. Экстраинаптические α_2 -, β_2 - и, по-видимому, β_3 -адренорецепторы опосредуют преимущественно эффекты адреналина, циркулирующего в крови [4].

БАБ представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных средств, отличающихся по β_1 -селективности, наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного и других эффектов [3]. Единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении β_1 -АР. Наряду с блокадой β_1 -АР, БАБ могут блокировать или не блокировать β_2 - и β_3 -адренорецепторы [5]. В первом случае говорят о неселективных β -адреноблокаторах, во втором - о β_1 -селективных препаратах. Способность различных β -адреноблокаторов блокировать β_3 -адренорецепторы недостаточно изучена. Установлено, что такие неселективные β -адреноблокаторы, как пиндолол и пропранолол, наряду с β_2 -адренорецепторами блокируют также β_3 -АР (табл. 1). Имеются данные о том, что β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью вызывают стимуляцию β_3 -адренорецепторов, благодаря чему реализуется отрицательный инотропный эффект [6]. Предполагается, что высокоселективные β_1 -адреноблокаторы, в частности, бисопролол, не оказывают существенного влияния на функциональную активность β_3 -адренорецепторов. По-видимому, селективные β -адреноблокаторы, не влияющие на β_3 -адренорецепторы - наиболее безопасные среди доступных β -адреноблокаторов для длительного лечения хронической сердечной недостаточности у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), сахарным диабетом, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией [5].

Таблица 1

Преимущественная органная локализация подтипов β -адренорецепторов и эффекты их блокады [2]

Органная локализация	Подтипов β -адренорецепторов	Эффекты блокады
Нервная система	β_1 -рецепторы	Окончательно не изучены
	β_2 -рецепторы	Торможение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон. Ухудшение настроения и другие психоневрологические нарушения.
Сердце	β_1 -рецепторы	Уменьшение частоты и силы сокращений миокарда (отрицательное хроно- и инотропное действие) ($\beta_1 > \beta_2$). Удлинение диастолы, а значит, времени перфузии миокарда. Уменьшение скорости расслабления ЛЖ в диастолу (отрицательное лизитропное действие) ($\beta_1 > \beta_2$). Замедление проведения импульса через атриовентрикулярный узел (отрицательное дромотропное действие). Снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное, или антифибрилляторное, действие) ($\beta_1 + \beta_2$). Удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий (профилактика мерцания предсердий). Торможение апоптоза (предотвращение гибели кардиомиоцитов в периинфарктной зоне, а также при ХСН), констрикция коронарных артерий, а значит, уменьшение коронарного кровотока.
	β_2 -рецепторы	Увеличение частоты и силы сокращений миокарда (положительное хроно- и инотропное действие) ($\beta_1 > \beta_2$). Увеличение функциональной активности β_1 -рецепторов, которая обычно снижается при ХСН.
	β_3 -рецепторы	Стимуляция апоптоза (возможный вклад в обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с артериальной гипертензией).
Почки	β_1 -рецепторы	Уменьшение секреции ренина ($\beta_1 > \beta_2$)
	β_2 -рецепторы	Констрикция почечных артерий, а значит, уменьшение почечного кровотока ($\beta_1 + \beta_2$).
Системные артерии	β_1 -рецепторы	Увеличение синтеза простациклина в эндотелиальных клетках (и, косвенным образом - вазодилатация и торможение агрегации тромбоцитов). Уменьшение высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (усиление фибринолитической активности крови).
	β_2 -рецепторы	Вазоконстрикция с уменьшением регионарного кровотока и увеличением ОПСС и посленагрузки на ЛЖ, что нежелательно для больных с ХСН.
Бронхи	β_1 -рецепторы	Окончательно не изучены
	β_2 -рецепторы	Бронхоконстрикция (вплоть до бронхоспазма), что нежелательно у больных с сопутствующим ХОЗЛ ($\beta_2 > \beta_1$).
Эритроциты	β_1 -рецепторы	Окончательно не изучены
	β_2 -рецепторы	Торможение калий-натриевого насоса, а значит, уменьшение входа ионов калия внутрь гепатоцитов (предотвращение гипокалиемии)
Жировая ткань	β_1 -рецепторы	Торможение активности липопротеидлипазы, которая катализирует и липиды крови расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот, а значит, повышение уровня триглицеридов В крови ($\beta_1 + \beta_2$).
Сексуальная функция	β_1 -рецепторы	Окончательно не изучены
	β_2 -рецепторы	Окончательно не изучены
	β_3 -рецепторы	Торможение опосредованной цГМФ* ва- зодилатации, в том числе, в кавернозной ткани полового члена (эректильная дисфункция)

Сокращения: ЛЖ - левый желудочек; ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат.

Общепринятой классификации β -адреноблокаторов не существует. Исторически β -адреноблокаторы делят на два поколения в зависимости от селективности действия на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. К I поколению относятся неселективные БАБ, оказывающие влияние на оба подтипа рецепторов, а ко II поколению относятся селективные β_1 -адреноблокаторы, называемые кардиоселективными. Перспективы применения БАБ в кардиологии связаны с использованием именно кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов. В 1990-х годах появились новые β -блокаторы с наличием дополнительных вазодилатирующих свойств, которые стали относить к III поколению. Классификация БАБ в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств и β_1 -адреноселективности представлена в табл. 2 [7].

Вазодилатирующие свойства БАБ реализуются несколькими механизмами. Во-первых, вазодилатация может быть результатом агонизма к β_2 -адренорецепторам в резистивных сосудах (целипролол). Во-вторых, вазодилатация может осуществляться через другие типы рецепторов, регулирующих сосудистый тонус, - за счет антагонизма к α_1 -адренорецепторам (лабетолол, карведилол). В-третьих, вазодилатирующее действие может быть связано с влиянием на эндотелиальную функцию (небиволол). В табл. 3 представлена сравнительная характеристика БАБ, применяющихся в терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Таблиця 2

Классификация β -адреноблокаторов

β -блокаторы без вазодилатирующих свойств		β -блокаторы с вазодилатирующими свойствами	
неселективные	β_1 -селективные	неселективные	β_1 -селективные
Пропранолол Надолол Оксспренолол* Соталол Тимолол и др.	Атенолол Бетаксолол Бисопролол Метопролол и др.	Карведилол Лабетолол* Пиндолол* и др.	Небиволол Целипролол* и др.

Примечание: * - с внутренней симпатомиметической активностью; выделенным шрифтом отмечены β -блокаторы, разрешенные к применению при хронической сердечной недостаточности (см. ниже).

Таблиця 3

Сравнительная характеристика БАБ, применяющихся в терапии ХСН [3]

Препарат	β_1 -селективность	ВСА	α -блокада	Липофильность	Другие свойства
Бисопролол	+3 (1:100-120)	0	0	+2	Длительное действие
Карведилол	0(1:7)	0	+2 (α_1)	+3	Вазодилатация
Метопролол CR/XL	+2 (1:75-80)	0	0	+2	Длительное действие
Небиволол	+4 (1:290-295)	0	0	+3	Вазодилатация

Примечания: 1) в скобках указаны значения индекса β_1 -селективности; 2) сокращения: ВСА- внутренняя симпатомиметическая активность.

Для длительной терапии ХСН наиболее подходят β_1 -селективные адреноблокаторы, которые в меньшей степени, чем неселективные БАБ, повышают общее периферическое сосудистое сопротивление, по крайней мере в начале терапии [2]. Это обусловлено тем, что у подавляющего большинства больных с хронической сердечной недостаточностью общее периферическое сосудистое сопротивление повышено и потому дальнейшее его повышение под влиянием БАБ особенно нежелательно, поскольку создаст дополнительную посленагрузку на левый желудочек, которая может вызвать декомпенсацию сердечной недостаточности [5]. Кроме того, селективные адреноблокаторы блокируют β_1 -адренорецепторы, которые опосредуют многие нежелательные для больных ХСН эффекты гиперактивации симпатико-адреналовой системы, но оказывают минимальное влияние на β_2 - и β_3 -АР [6].

β_1 -селективные адреноблокаторы более безопасны у больных с ХОЗЛ и в меньшей степени ухудшают липидный состав крови и метаболизм глюкозы, чем неселективные БАБ. Предполагается, что сосудорасширяющее действие β_1 -селективных препаратов несколько более выражено, чем действие неселективных БАБ [4,7]. Возможно, это связано с тем, что при избирательной блокаде β_1 -адренорецепторов уменьшается образование ангиотензина II (в результате уменьшения секреции ренина) и увеличивается высвобождение простаглицина из эндотелиальных клеток (табл.1).

Отсутствие кардиоселективности обычно рассматривается как недостаток БАБ. Это обусловлено тем, что блокада β_2 -адренорецепторов, расположенных в бронхах, периферических сосудах и других органах, сопряжена с риском развития нежелательных внекардиальных эффектов (табл.1). Однако при ХСН ситуация меняется в связи с тем, что количество β_1 -адренорецепторов в миокарде декомпенсированных больных снижается, а число β_2 -адренорецепторов практически не изменяется [8]. В итоге, обычное соотношение β_1/β_2 -рецепторов в миокарде, равное примерно 85/15, приближается к 60/40, а при тяжелой ХСН - становится меньше. Изменение соотношения рецепторов приводит к тому, что у больных ХСН блокада β_2 -адренорецепторов определяет не столько риск развития нежелательных явлений, сколько выраженность клинических эффектов. Кроме того, у декомпенсированных пациентов повышается плотность α -адренорецепторов, что приводит при их блокаде у больных ХСН к более сильному сосудорасширяющему эффекту, чем при отсутствии этого заболевания [8].

Среди БАБ с вазодилатирующими свойствами широкое клиническое применение получил лишь карведилол, который способен блокировать α_1 -адренергические рецепторы. Благодаря своей α_1 -адреноблокирующей активности он уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление и, тем самым, уменьшает постнагрузку на левый желудочек. Расширение периферических артериол, возникающее при блокаде α -адренорецепторов, сопровождается снижением постнагрузки на сердце и способствует облегчению опорожнения левого желудочка. Способностью карведилола блокировать α_1 -адренорецепторы на мембранах гладкомышечных клеток сосудов и бронхов объясняются и другие его, не совсем типичные для обычных БАБ, эффекты. В частности, он вызывает расширение почечных артерий, чем отчасти объясняется его нефропротективное действие. Так, блокируя α_1 -адренорецепторы в почках, карведилол не только увеличивает почечный кровоток, но и снижает повышенное давление в почечных клубочках за счет дилатации выносящих клубочковых артерий, а также тормозит реабсорбцию натрия в проксимальных извитых канальцах [9]. Блокируя α_1 -адренорецепторы на мембранах гладкомышечных клеток бронхов, карведилол вызывает небольшую бронходилатацию, которая может уравновешивать бронхоконстрикцию, вызываемую блокадой β -адренорецепторов. Артериальная дилатация также приводит к уменьшению нейрогуморальной вазоконстрикторной активации.

Из фармакологических эффектов блокады β_2 -адренорецепторов полезными при ХСН считается предотвращение гипокалиемии путем блокады входа ионов калия в гепатоциты и эритроциты, а также антифибрилляторное действие, которое более выражено при одновременной блокаде β_1 - и β_2 -АР [5] (табл. 1).

Таким образом, карведилол являясь неселективным БАБ, эффективно предотвращает гипокалиемию и оказывает более выраженное антифибрилляторное действие, чем β_1 -селективные препараты [9].

БАБ, блокируя β_2 -адренорецепторы β -клеток поджелудочной железы, уменьшают секрецию инсулина, что сопровождается повышением базальных уровней глюкозы [2]. Учитывая, что у 20-30% больных ХСН имеется сахарный диабет, неселективные БАБ не рекомендуются использовать для длительного лечения ХСН, если только они не обладают α -адреноблокирующими свойствами [5]. Учитывая гемодинамические, бронхиальные и метаболические эффекты β_1 -адреноблокаторов, они больше подходят для длительной терапии ХСН, чем неселективные БАБ, особенно у больных с сопутствующим сахарным диабетом, ХОЗЛ, поражением периферических артерий, а также у курильщиков [3]. Следует помнить, что β_1 -селективность является относительной и наблюдается лишь при назначении сравнительно небольших доз β_1 -селективных препаратов. По этой причине рекомендуется не назначать даже высокоселективные БАБ больным с сопутствующей бронхиальной астмой или тяжелыми ХОЗЛ.

Бисопролол

Бисопролол - высокоселективный БАБ длительного действия без внутренней симпатомиметической активности; он обладает амфифильными свойствами и не имеет клинически значимого мембраностабилизирующего эффекта. Кардиоселективность препарата очень высока (табл.3) [10]. Благодаря этому при использовании бисопролола у пациентов с ХОЗЛ риск ухудшения дыхательной функции довольно низок. Помимо этого бисопролол не влияет на уровень глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом, на уровень тиреоидных гормонов, практически не снижает потенцию у мужчин [11].

Биодоступность бисопролола гидрохлорида составляет 65-75%, для бисопролола фумарата она достигает 80%, практически не меняясь в зависимости от приема пищи [12]. Связь препарата с белками плазмы достаточно низка (30-35%), благодаря чему существенно снижается риск неблагоприятных взаимодействий с другими лекарственными средствами [7]. Период полувыведения равен 9-12 часам, а у пациентов с хронической почечной недостаточностью и циррозом печени - 13-18 часам [13]. Примерно 50% бисопролола выводится из организма с мочой, оставшаяся часть подвергается метаболизму в печени цитохромами CYP2D6 и CYP3A4 [14]. Таким образом, препарат может применяться у пациентов с нарушениями функции печени и почек, при этом время его полужизни увеличивается незначительно, и, следовательно, изменения дозы бисопролола у таких больных не требуется. Только при тяжелой почечной или печеночной недостаточности скорость элиминации бисопролола снижается значимо, по некоторым данным более чем в два раза [15].

Карведилол

Карведилол - неселективный (β_1 -, β_2 -) антагонист рецепторов без внутренней симпатомиметической активности, но с дополнительным свойством α_1 -блокады, опосредующей периферическую вазодилатацию [3]. Кроме того, он также обладает вспомогательными свойствами: антиоксидантным, антипролиферативным и антиэндотелиновым воздействием. Антипролиферативная активность препарата способствует предотвращению гипертрофии и ремоделирования миокарда [16]. Карведилол также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и улучшает функцию эндотелия, что может играть важную роль в профилактике прогрессирующей перестройки сосудов, усиливающей гемодинамические нарушения при ХСН. Благодаря наличию прямого антиоксидантного действия, не связанного с блокадой адренорецепторов, карведилол значительно превосходит другие антагонисты β -адренорецепторов по способности замедлять апоптоз кардиомиоцитов. Доказано, что он устраняет избыток свободных радикалов и уменьшает выраженность оксидативного стресса [17]. Антипролиферативные и антиоксидантные свойства приводят к усилению ангиопротективной и антиаритмической активности карведилола. К достоинствам карведилола следует отнести отсутствие рефлекторной тахикардии - дополнительного фактора, способствующего повышению потребности миокарда в кислороде.

Карведилол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, создавая максимальные концентрации в плазме крови через 1-2 часа после перорального приема. Максимальные концентрации препарата в крови увеличиваются пропорционально принятой дозе [18]. Биодоступность при приеме внутрь составляет у здоровых добровольцев 22-24 %, что объясняется активным метаболизмом при первом проходе через печень [19]. У пациентов ХСН концентрации карведилола в плазме крови увеличены, по сравнению с таковыми у здоровых людей. В клинических исследованиях концентрации карведилола в плазме крови у пациентов ХСН IV функционального класса по NYHA на 50-100% превышали концентрации у здоровых добровольцев [9]. Период полувыведения препарата, составляющий у здоровых лиц 7-10 часов [2], у больных ХСН существенно не изменяется, что связано, по-видимому, со снижением метаболизма при первом пассаже через печень [9]. В норме карведилол подвергается активной биотрансформации под влиянием изоферментов системы цитохрома P450, преимущественно CYP 2D6 и CYP 2C9 [20]. В неизменном виде с мочой выделяется менее 2% введенной дозы [21]. Фармакинетика карведилола существенно не изменяется у лиц пожилого возраста и пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности [22]. Метаболизм препарата значительно снижается у больных циррозом печени, поэтому для них рекомендуется уменьшать начальную дозу примерно до 1/5 от обычной [3]. Кроме того, карведилол отличается тем, что повышает чувствительность тканей к действию инсулина, тогда как другие БАБ ее снижают [23].

Метопролол

Метопролол представляет собой относительно селективный блокатор β_1 -адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности и слабым мембраностабилизирующим действием [24]. Метопролол применяется в виде тартрата (быстро высвобождающийся) и сукцината (CR/XL, с контролируемым высвобождением, пролонгированный).

Метопролол тартрат хорошо растворим в воде и почти полностью абсорбируется после приема внутрь. Биодоступность составляет 50%, что обусловлено метаболизмом при первом печеночном пассаже [25]. Метаболизируется преимущественно в печени под воздействием изофермента 2D6 системы цитохрома P450 [26], период его полувыведения составляет 3-4 часа. Образующиеся при биотрансформации метопролола 2 метаболита обладают слабой β -блокирующей активностью и вносят минимальный вклад в его терапевтическое действие [2]. В целом фармакокинетические свойства метопролола тартрата не зависят от возраста и состояния функции почек, хотя концентрация одного из его метаболитов - α -гидроксиметопролола - повышается у пожилых пациентов и при почечной недостаточности [3]. В то же время необходимо учитывать, что при циррозе печени происходит существенное возрастание биодоступности метопролола и значительное замедление его элиминации [5].

Метопролола сукцинат растворяется в воде значительно хуже, чем тартрат. Прием пищи практически не влияет на биодоступность метопролола сукцината, тогда как прием метопролола тартрата во время еды повышает его биодоступность на 40% [24]. После приема внутрь таблетка метопролола сукцината распадается на отдельные гранулы, каждая из которых действует как диффузионная камера, обеспечивающая относительно постоянную скорость высвобождения препарата в течение приблизительно 20 часов [3]. Благодаря сравнительно постоянной скорости диффузии лекарственного вещества, лекарственная форма метопролола сукцината обеспечивает значительно более стабильную концентрацию метопролола в течение суток, чем многократный прием метопролола тартрата [25]. В этой связи фармакокинетика метопролола при применении лекарственной формы с его контролируемым высвобождением обеспечивает существенно большую стабильность его фармакодинамических эффектов, чем прием метопролола тартрата [27].

Небиволол

В эксперименте установлено, что небиволол является наиболее высокоселективным среди других БАБ (табл.3) [3]. Небиволол отличается от других БАБ наличием вазодилатирующего действия, которое не связано с его β -блокирующей активностью [2]. В экспериментальных исследованиях было установлено, что вазодилатирующее действие небиволола связано с высвобождением в артериях оксида азота (NO), который образуется из L-аргинина с помощью NO-синтазы [28]. Потенцирование небивололом NO-синтазы опосредуется через увеличение внутриклеточного содержания кальция, а дополнительные антиоксидантные свойства небиволола способствуют стабилизации NO. Почти все БАБ имеют оптические изомеры. Небиволол представляет собой рацемическую смесь D- и L-изомеров в соотношении 1 : 1 [29]. Если у большинства других БАБ активностью обладает преимущественно D-изомер, то в случае небиволола фармакологической активностью обладают оба изомера и свойства их различны: D-изомер имеет в 100 раз большую β -блокирующую активность, чем L-изомер. При изучении фармакодинамики изомеров небиволола в клинических условиях было выявлено, что D-изомер, подобно всем БАБ, увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление и снижает сердечный выброс и ударный объем, тогда как L-изомер имеет противоположные фармакодинамические эффекты - он в большей степени стимулирует синтез NO, в результате чего достигается модулирующее влияние на эндотелиальную функцию [77]. Рацемическая смесь, составляющая небиволол, не повышает общее периферическое сосудистое сопротивление, а, напротив, снижает его и оказывает благоприятное влияние на функцию левого желудочка, улучшая ударный объем, сердечный индекс и диастолическую функцию [30]. Предполагают, что влияние небиволола на функцию миокарда связано не только с β -блокадой и наличием вазодилатирующих (эндотелийзависимых) свойств, но и с модулированием функции эндокардиального эндотелия [3].

Небиволол является высоколипофильным БАБ [31]. После приема внутрь быстро и хорошо всасывается; пища не влияет на всасывание, однако биодоступность препарата невысокая вследствие пресистемного метаболизма в печени. Пресистемный метаболизм небиволола происходит путем гидроксилирования, которое подвержено выраженному генетическому полиморфизму [32]. Изомеры небиволола метаболизируются в разной степени, поэтому метаболизм L-изомера в большей степени зависит от полиморфизма гидроксилирования, чем D-изомера. По скорости гидроксилирования небиволола различают два фенотипа: "быстрые" и "медленные" метаболизаторы [3]. Биодоступность небиволола у "медленных" метаболизаторов составляет 96%, так как они не способны к гидроксилированию небиволола; у "быстрых" - всего 12% [7].

Метаболизм небиволола сложный и осуществляется с участием цитохрома CYP3A4, который подвержен воздействию индукторов и ингибиторов метаболизма. Период полувыведения ($T_{1/2}$) небиволола составляет 10-11 ч: у D-изомера - 9,7 ч; у L-изомера - 12,1 ч; у "медленных" метаболизаторов $T_{1/2}$ увеличивается в 5 раз [28]. $T_{1/2}$ активных гидроксиметаболитов D- и L-изомеров достигает 15,6 и 17,1 ч соответственно, у "медленных" метаболизаторов он увеличивается в 2 раза. Экскреция небиволола осуществляется почками на 38% и желудочно-кишечным трактом на 45%, причем экскреция неизмененного препарата составляет лишь 0,5% [33].

Фармакокинетика небиволола во многом зависит от активности печеночного метаболизма, поэтому имеются существенные различия его концентрации в плазме после однократного и повторных приемов. При повторных приемах максимальная концентрация в плазме существенно возрастает: для D-изомера на 25%, для L-изомера на 45% [28]. Причинами этого являются кумуляция небиволола и образование активных

длительнодействующих метаболитов. В этой связи фармакодинамические эффекты небиволола достоверно отличаются в зависимости от количества принятых доз: при повторных приемах наблюдается достоверно большее урежение частоты сердечных сокращений, чем после приема однократной дозы [34].

Заключення

Таким образом, знание особенностей клинической фармакологии БАБ, позволяет грамотно подойти к назначению, оценке эффективности и мониторингованию побочных эффектов этой группы лекарственных средств у пациентов с ХСН.

Література

1. Cruickshank J.M. Правильно ли мы оцениваем роль β -адреноблокаторов? / J.M. Cruickshank // *Therapia. Укр. Медич. Вісник.* - 2008. - №7-8. - С.46-61.
2. Рациональна фармакотерапія серцево-судинних захворювань: Рук. Для практикуючих лікарів / Е.І. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин [та ін.]; Під общ. ред. Е. Л.Чазова, Ю.Н. Беленкова. - Літера, 2005. - 972 с.
3. *Клінічна фармакологія: підручник / Колектив авторів: за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана.* - К.: Медицина, 2008. - 768 с.
4. Воронков Л.Г. Бета-адреноблокада при сердечной недостаточности: предпосылки и реальные результаты. Часть III. Результаты клинического применения третьей генерации бета-адреноблокаторов. Длительная терапия бета-адреноблокаторами и прогноз сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков // *Укр. кардіол. журн.* - 1995. - № 4. - С. 68-72.
5. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Ю. Н. Беленков, В. Ю.Мареев, А.А. Скворцов [и др.] // *Кардиология.* -2003,- №4 (10).-С.11-22.
6. Дзяк Г.В. Аспекты рационального применения блокаторов β -адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности селективных блокаторов β -адренорецепторов / Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков // *Укр. Мед. Часопис.* - 2009. - №6 (74). - С. 1-6.
7. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers // *Europ. Heart J.* - 2004. -Vol. 25. -P. 1341-1362.
8. Bristow M. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure / M. Bristow // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol.80 (11 A). - P. 26L-40L.
9. Carlson W. Clinical pharmacology of carvedilol / W. Carlson, K. Oberg // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* - 1999. -Vol.4. - P. 205-18.
10. Nuttall S.L. A comparison of the beta1-selective of three beta-blockers / S.L. Nuttall, H.C. Routledge, M.J. Kendall // *J. Clin. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 28(3). - P. 179-186.
11. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men / C.P. Broekman, S.M. Haensel, L.L.Van de Ven [et al.] // *J. Sex Marital. Ther.* - 1992. - Vol. 18(4). - P. 325-331.
12. Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol / G. Leopold // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1986. - Vol.8 (Suppl. 11). - P. 516-520.
13. Бабак О.Я. Клиническая эффективность бета-адреноблокаторов. Часть I. Применение при инфаркте миокарда: Обзор / О.Я. Бабак, И.И. Князькова // *Український терапевтичний журнал.* - 2005. - №1. - С. 84-92.
14. Horikiri Y. Stereoselective metabolism of bisoprolol enantiomers in dogs and humans / Y.Horikiri, T.Suzuki, M.Mizobe // *Life Sci.* - 1998. -Vol. 63(13).- P.1097-108
15. de Groote P. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure / P.de Groote, P.V.Ennezat, F.Mouquet // *Vase. Health Risk Manag.* - 2007. -Vol. 3(4). - P. 431-439.
16. Keating G.M. Carvedilol. Review of its use in chronic heart failure / G. M. Keating, B.Jarvis // *Drugs.* - 2003. - Vol. 63. - P. 1698-1640.
17. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol / G. Feuerstein, T-L.Yue, X.Ma [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1998. - Vol. 41(suppl.1). - P. 17-24.
18. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol / T. Morgan // *Clin. Pharmacokinet.* - 1994. - Vol. 26. - P. 335-346.
19. Von Mollendorff E. Pharmacokinetics and bioavailability of carvedilol, a vasodilating beta-blocker / E.Von Mollendorff, K.Reiff, G.Neugebauer // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1987. - Vol. 33. - P. 511-513.
20. Oldham H.G. In vitro identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of R(+) and S(-)carvedilol / H.G.Oldham, S.E.Clarke // *Drug Metab. Dispos.* - 1997. - Vol. 25.- P. 970-977.
21. Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans / G. Neugebauer, W. Akpan, E.von Mollendorff [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1987. - Vol.10 (suppl. 11). - P. 85-88.
22. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency / T.W. Gehr, D.M.Tenero, D.A.Boyle [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 55. - P. 269-277.
23. Dunn C.J. Carvedilol: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders / C.J. Dunn, A.P. Lea, A.J. Wagstaff // *Drugs.* - 1997. - Vol. 54. - P.161-185.
24. Foody J.M. (3-blocker therapy in heart failure / J.M.Foody, M.H.Farell, H.M. Krumholz // *JAMA.* - 2002. - Vol. 287. - P. 883-889.
25. Falkner B. Metoprolol succinate, a selective beta-adrenergic blocker, has no effect on insulin sensitivity / B. Falkner, G. Francos, H. Kushner // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* - 2006. - Vol. 8(5). - P. 336-343.
26. Johnson J.A. Metoprolol metabolism via cytochrome P4502D6 in ethnic populations / J.A. Johnson, B.S. Burlew // *Drug Metab. Dispos.* - 1996. - Vol. 24. - P. 350-355.
27. The relationship between metoprolol plasma concentration and beta1-blockade in healthy subjects: a study on conventional metoprolol and metoprolol CR/ZOK formulations / B. Abrahamsson, P. Lucker, B. Olofsson [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* - 1990. - Vol. 30(suppl.). - P. S46-S54.
28. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release / O. Kamp, M. Metra, S. Bugatti [et al.] // *Drugs.* - 2010. - Vol. 70(1). - P. 41 -56.
29. Van Nueten L. Nebivolol: a comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure / L.Van Nueten, J.De Cree // *Cardiovasc. Drugs Therap.* - 1998. - Vol. 12.- P. 339-344.

- 30 Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L- arginine/NO-dependent mechanism / J.R. Cockcroft, P.J. Chowienzyk, S.E. Brett [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1995. - Vol. 274. - P. 1067-1071.
- 31 Pedersen M.E. The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties / M.E. Pedersen, J.R. Cockcroft // Curr. Hypertens. Rep. - 2006.- Vol.8.- P.279-286.
- 32 Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect / J.M.Ritter // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. - Vol. 38 (Suppl 3). - P.S13-S16.
- 33 Pedersen M.E. The vasodilatory beta-blockers / M.E. Pedersen, J.R. Cockcroft // Curr. Hypertens. Rep. – 2007. - Vol. 9. - P.269-277.
- 34 Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function / R.M. Lombardo, C. Reina, M.G. Abignani [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. - 2006. - Vol.6. - P.259-263.

Реферати

**КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ БЕТА-БЛОКАТОРІВ, ЩО
ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ
НЕДОСТАТНОСТІ**

Біловол О.М.

В огляді розглядаються питання клінічної фармакології β- адреноблокаторів, що призначаються пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю. Детально обговорюються фармакологічні властивості, особливості фармакокінетики і фармакодинаміки бісопролола, карведілола, метопролола і небіволола, які забезпечують додаткові можливості в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю.

Ключові слова: β-адреноблокатори, клінічна фармакологія, хронічна серцева недостатність, лікування.

Стаття надійшла 28.12.2011 р.

**CLINICAL PHARMACOLOGY OF BETA-
BLOCKING AGENTS IN HEART FAILURE**

Bilovol A.N.

In the review questions of clinical pharmacology beta-blocking agents, which use in chronic heart failure are considered. Pharmacological effects, features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of bisoprolol, carvedilol, metoprolol and nebivolol, providing additional opportunities in treatment of patients with chronic heart failure are in detail discussed.

Key words: beta-blocking agents, clinical pharmacology, chronic heart failure, treatment.

УДК 616.12-008.64:615

А.И. Беловол, И.И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

**АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

В обзоре отмечено, что антагонисты альдостерона, назначаемые дополнительно к стандартной терапии, улучшают выживаемость пациентов с тяжелой ХСН и дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда. При этом обязательен динамический контроль клинических и биохимических параметров пациента. Строгое соблюдение этих рекомендаций, несомненно, будет способствовать повышению эффективности и снижению побочных эффектов антагонистов альдостерона.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антагонисты альдостероновых рецепторов.

Ингибиторы АПФ давно являются "стандартом" в лечении систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Вместе с тем при лечении ингибиторами АПФ продемонстрирован феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона, который наблюдается до 40 % пациентов ХСН [2]. Альдостерон - важный медиатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который играет важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, а также регуляции внеклеточного объема жидкости и калия (рис.) [3]. Повышенные уровни альдостерона ведут к чрезмерной задержке натрия с увеличением внеклеточного объема, ухудшению гемодинамического состояния, а также уменьшению сердечного выброса. Снижение почечного кровотока в дальнейшем стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, вызывая вторичный гиперальдостеронизм и дальнейшую задержку натрия. Кроме того, способствуя гипокалиемии и гипомагниемии, альдостерон увеличивает чувствительность тканей сердца к аритмиям, с соответствующим увеличением частоты внезапной смерти [3].

В эксперименте установлено, что альдостерон способствует развитию эн- дотелиальной дисфункции, стимулирует сосудистое воспаление, ишемию миокарда и некроз, увеличивает синтез коллагена в фибробластах сердца, участвует в регуляции ингибитора активатора плазминогена-1, снижает чувствительность барорецепторов, блокирует утилизацию норадреналина миокардом, увеличивает окислительный стресс и стимулирует апоптоз кардиомиоцитов [4]. В эксперименте и клинических исследованиях показано, что применение антагонистов альдостерона приводило к улучшению, а в некоторых случаях к обратимости этих патофизиологических эффектов альдостерона на сердечно-сосудистую систему [5].