

β-Адреноблокатори: ліки із «родзинкою»

ЛЗ цього класу мають низку важливих характерних особливостей, які ми пропонуємо вам згадати



Добре відомо, що діючи на адренорецептори ефекторних клітин, β-адреноблокатори перешкоджають збуджувальному впливу ендогенних катехоламінів, тобто виступають як антагоністи нор-адреналіну та адреналіну. Сучасні β-адреноблокатори класифікують за генерацією (поколінням), селективністю та проявом внутрішньої симпатоміметичної активності (ВСА), які і можна назвати «родзинками» цих препаратів (табл. 1).

«РОДЗИНКА» ПЕРША — КАРДІОСЕЛЕКТИВНІСТЬ

В організмі людини немає такої тканини, яка б містила виключно один підтип адренорецепторів, тобто β₁ чи β₂. Саме тому β-адреноблокатори поділяють на селективні або кардіоселективні та неселективні залежно від їхньої здатності до блока рецепторів одного типу в найбільш низьких дозах, ніж це потрібно для блока рецепторів іншого типу. Наприклад, наведені у таблиці препарати ацебутолол, атенолол, метопролол, практолол та інші в 50–100 разів ефективніше блокують β₁-адренорецептори серця, ніж β₂-адренорецептори (дія на м'язи бронхів та периферійних судин). Це і є та сама кардіоселективність. Проте «селективність» — поняття відносне, і якщо терапевтична доза цих препаратів буде перевищена, то їхня активність щодо β₂-адренорецепторів стане помітною і важливою для хворого. Тому чим вища кардіоселективність, тим менша ймовірність розвитку бронхоспазму і тривалого стану гіпоглікемії за наявності цукрового діабету. Блокада β₁-адренорецепторів серця не тільки застерігає серцевий м'яз від надмірної реакції на стимуляцію катехоламінами, а й зменшує споживання кисню кардіоміоцитами, чим і проявляється так звана економна робота серця. Саме завдяки цьому їх вживають при стенокардії та для її профілактики, аби розгрузити серце, запобігти його перевантаженню, яке могло б спричинити інфаркт міокарда.

«РОДЗИНКА» ДРУГА — «ВНУТРІШНЯ» СИМПАТОМІМЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ)

ВСА — звучить парадоксально з огляду на те,

що β-адреноблокатори нівелюють вплив катехоламінів на органи і тканини, але деякі з препаратів цієї групи справді проявляють такий здавалося б зовсім протилежний ефект. Вперше їхня активність була визначена у спеціальному експерименті на заздалегідь підготовлених тваринах. Спочатку таким тваринам вводять резерпін для спустошення запасів ендогенних катехоламінів, а далі за допомогою атропіну блокують ще й холінорецептори. Після такої підготовки тварини готові до введення β-адреноблокатора з метою визначення ВСА. Вочевидь, якщо введений препарат є чистим блокатором, то ніякого стимулювального (міметичного) ефекту на β₁- та β₂-адренорецептори не спостерігається. Дійсно, частина препаратів так і діє. Але є група БА (наприклад, ацебутолол, окспренолол, піндолол, картеолол, лабеталол), які виявляють у цих умовах пряму стимулювальну дію на β₁- та β₂-адренорецептори, яка проявляється підвищенням частоти серцевих скорочень та гіпотензивним ефектом відповідно. Цей доволі далекий від клінічної практики експеримент довів, що β-блокатори із ВСА є менш небезпечними для хворих, оскільки значно рідше спричиняють побічну дію у вигляді бронхоспазму та надмірної брадикардії.

Таблиця 1
Класифікація блокаторів β-адренергічних рецепторів

Покоління	Кардіоселективність	Чисті антагоністи β-адренорецепторів	Часткові антагоністи β-адренорецепторів (проявляють ВСА)
Перше	Неселективні (блокують β ₁ - та β ₂ -адренорецептори)	Пропранолол, Надолол, Тимолол, Левобунолол, Метопролол	Піндолол, Картеолол
Друге	Кардіоселективні (блокують переважно β ₁ -адренорецептори)	Метопролол, Атенолол, Бісопролол, Есмолол, Бетаксоллол, Левобетаксоллол	Ацебутолол, Практиолол
Третє	β-Блокатори-вазодилатори	Карведилол, Небіволол	Лабеталол

«РОДЗИНКА» ТРЕТЯ — МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНА ДІЯ

Ще однією важливою характеристикою β-адреноблокаторів є мембраностабілізуюча дія. Так, за даними електрофізіологічних досліджень визначено, що під час введення в організм β-адреноблокатори порушують проходження іонів натрію крізь відповідні канали мембран кардіоміоцитів. Окрім того, з'ясовано, що β-адреноблокатори проявляють ще й місцевоанестезуючі властивості (наприклад, після розжовування таблетки чи капсули хворий може відчувати оніміння слизової оболонки рота та кінчика язика подібно до того, що спричиняють місцеві анестетики). Ці дані, з одного боку, підтверджують близькість механізму їхньої мембраностабілізуючої дії до місцевих анестетиків та обумовлюють ще одну важливу властивість — антиаритмічну дію. Але з іншого боку, такий ефект може мати і негативні наслідки у разі прийому препарату у високих дозах та відповідно зростанні терапевтичної концентрації в крові, а також при тривалому прийомі, стаючи причиною пригнічення скорочень серцевого м'яза. Тому β-адреноблокатори із мінімальною мембраностабілізуючою активністю мають перевагу в клінічній практиці, наприклад, у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (табл. 2).

Таблиця 2
Назва?

Препарати із мінімальною мембраностабілізуючою дією	Препарати із вираженою мембраностабілізуючою дією
<ul style="list-style-type: none"> • Атенолол • Есмолол • Метопролол • Надолол • Соталол • Тимолол 	<ul style="list-style-type: none"> • Піндолол • Пропранолол • Ацебутолол • Окспренолол

β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ ТА АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК

При одноразовому введенні β-адреноблокатори переважно не впливають на нормальний артеріальний тиск. У той же час вони зазвичай знижують надмірно підвищений артеріальний тиск і тому є ефективними при артеріальній гіпертензії, особливо у хворих молодого віку. Вважається, що β-адреноблокатори зменшують серцевий викид і знижують частоту серцевих скорочень. Особливо активними у цьому відношенні є β-адреноблокатори третього покоління (див. табл. 1), які крім здатності блокувати β-адренорецептори проявляють судинорозширювальні властивості (β-блокатори-вазодилатори). Так, карведилол та лабеталол окрім неселективної блокади β-адренорецепторів зумовлюють ще й блокаду α₁-адренорецепторів судин, чим обумовлена їхня більш стрімка гіпотензивна дія. До того ж карведилол додатково блокує кальцієві канали мембран кардіоміоцитів. На відміну від останніх небіволол є кардіоселективним β-адреноблокатором і має властивості нітровоазодилатора, стимулюючи вивільнення азоту оксиду, який ще називають ендотеліальним релаксуючим фактором.

Тож зверніть увагу на препарати цих груп, адже їхня фармакологія містить багато цікавого, тому ми ще не раз повернемося до них у цій рубриці. Будьте здорові!

Руслан Редькін,

Нінель Орловецька

¹Tafreshi MJ, Weinacker AB (August 1999). Beta-adrenergic-blocking agents in bronchospastic diseases: a therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy*. 19 (8): 974–8.

²Weiss R (2006). Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. *Vasc Health Risk Manag*. 2 (3): 303–8.