РАЗЛИКИТЕ МЕЖДУ НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ БЕТА-БЛОКЕРИ. СОБСТВЕН ПОГЛЕД

Е. Манов

КПВБ, УМБАЛ „Александровска”

THE DIFFERENCE BETWEEN THE COMMONLY USED BETA-BLOCKERS. AN AUTHOR'S VIEW

E. Manov

KPVB, University Hospital "Alexandrovska"

Резюме. *Бета-блокерите се използват в комплексното лечение на пациенти с артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, тахиаритмии. Тази лекарствена група обаче е особена, тъй като представителите ѝ се различават значително един от друг. Всеки един от тях трябва да бъде разглеждан и използван не като обикновен представител на групата, а като медикамент с индивидуални качества и предназначение. Направеният критичен анализ на препоръките за приложението им, както и на други литературни данни по темата, позволяват да бъдат направени следните обобщения: 1. Пропранолол е подходящ за лечение на пациенти с хипертиреоидизъм и портална хипертония. 2. Употребата на соталол се ограничава в повлияването на някои видове аритмии. 3. Карведилол е неселективен бета-1-рецепторен блокер с допълнителен вазодилататативен ефект; метаболитните му ефекти са дискусионни; съществува огромен обем доказателствен материал за ползите от приложението му при лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност. 4. Метопролол е представител на селективните бета-блокери от второ поколение; по-ниската му бета1-селективност изисква приложение на по-високи дози, което е свързано респективно с по-чести странични ефекти. 5. Небиволол е третогенерационен продукт с допълнително вазодилататорно действие, за който има доказателства че е бета-1-неселективен в човешкия миокард. 6. Бизопролол е с много висок кардиоселективен индекс; комбинацията на този факт с оптимален фармакокинетичен профил го правят уместен за лечение на пациенти с ИБС, сърдечна недостатъчност, артериална хипертония и тахиаритмии. Поради високата му кардиоселективност терапевтичен ефект се постига при нисък риск от странични и нежелани реакции. Въз основа на всичко изложено, може да се обобщи, че в групата на бета-блокерите, където повечето от представителите са индивидуалисти, бизопрололът е най-универсалният агент.*

Ключови думи: *бета-блокери, кардиоселективност, странични ефекти*

Summary. *Beta-blockers are used for the treatment of hypertension, ischemic heart disease, heart failure and tachyarrhythmias. This therapeutic group is quite specific, as its various representatives have major differences between them. Each member of this group has to be looked upon and considered not as an ordinary representative of the group, but rather as a therapeutic choice with individual characteristics and applications. The performed analysis and recommendations of the betablockers' use along with the various data from scientific articles on the subject, allow the following conclusions: 1. Propranolol is suitable for the treatment of patients with hyperthyroidism and portal hypertension. 2. The use of sotalol is limited to some rhythm disturbances. 3. Carvedilol is a non-selective beta-1-receptor blocker with additional vasodilative effects; its metabolic effects are disputable and controversial; there is an enormous pool of evidence supporting its use for the treatment of heart failure. 4. Metoprolol is a representative of the second generation selective beta-blockers; its lesser cardioselectivity requires its use at higher doses, which is related, respectively, with higher frequency of adverse effects. 5. Nebivolol is a third generation representative with additional vasodilative effects, for which there are evidence that it is beta-1-non-selective in human myocardium. 6. Bisoprolol is with a very high selectivity index; the combination of this fact, with its optimal pharmacokinetic profile makes it an adequate choice for the treat-*

ment of patients with IHD, HF, hypertension and tachyarrhythmias. Due to its high cardioselectivity, its therapeutic effects are achieved at a low risk of adverse drug reactions. Based on the above stated, the conclusion can be made that among the highly individually differentiated representatives of the group, bisoprolol is the one with the most universal use.

Key words: *beta-blockers, cardioselectivity, adverse drug reactions*

Бета-блокерите са лекарствена група с широко приложение в съвременната кардиологична терапия. Използват се в комплексното лечение на пациенти с артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, тахиаритмии. Дискутабилно остава приложението им единствено при пациенти с артериална хипертония.

Според издадения през 2003 г. VII доклад на Joint National Committee (JNC) за превенция, оценка и лечение на артериална хипертония, тиазидните диуретици трябва да бъдат средство на първи избор. Авторите обаче препоръчват използването и на други класове антихипертензивни медикаменти, като АСЕ инхибитори, АРБ, бета-блокери и калциеви антагонисти предвид многото доказателствен материал за благоприятните им ефекти и специално за намаляване на усложненията на АХ [1].

През 2004 г. в препоръките на Европейското кардиологично дружество се посочва, че бета-блокерите могат да бъдат използвани като средство на първи избор самостоятелно или в комбинация при пациенти с преживян миокарден инфаркт, ИБС, аритмии, сърдечна недостатъчност, асимптомна левокамерна дисфункция и ЗД тип II [2].

През 2007 г. препоръките за поведение при АХ постулират, че е възможно лечението да бъде започнато с тиазиден диуретик, АРБ и бета-блокер [3]. Като се има предвид най-честата коморбидност на пациентите с АХ, то употребата на бета-блокер като медикамент на първи избор често е напълно основателна. Тази лекарствена група обаче е особена, тъй като представителите ú се различават значително един от друг [4]. Всеки един от тях трябва да бъде разглеждан и използван не като обикновен представител на групата, а като медикамент с индивидуални качества и предназначение. Представителите на групата условно се разделят на три генерации:

- *I генерация* – пропранолол и соталол, които са неселективни;
- *II генерация:* метопролол, бизопролол, атенолол, които са кардиоселективни, но с много различни индекси на селективност;
- *III генерация:* карведилол, небиволол, които имат допълнителен вазодилататорен ефект.

Публикуван в Lancet метаанализ [5] показва, че атенололът, използван за лечение на артериална хипертония, причинява повисока смъртност в сравнение с другите прилагани класове медикаменти, докато употребата на другите селективни бета-блокери е свързана със статистически несигнификантна тенденция към понижаване на смъртността и миокардните инфаркти, сравнени с другите антихипертензивни агенти [6]. След публикуването на тези резултати атенололът се разглежда като неподходящ избор за лечение на пациенти с артериална хипертония.

Изборът на бета-блокер при всеки конкретен пациент трябва да е индивидуализиран и съобразен със следните фактори:

- **Селективност:** колкото по-висока е селективността, толкова по-ниска доза е необходима за постигане на оптимален терапевтичен ефект, по-нисък е рискът от странични и нежелани реакции (бронхоспазъм, неблагоприятни метаболитни ефекти, еректилна дисфункция, нарушаване на съня и др.);
- **Фармакокинетични и фармакодинамични показатели:** предпочитат се препаратите с дълъг плазмен полуживот, продължителна бионаличност, смесен клирънс на елиминиране и междинно ниво по отношение на хидрофилност и липофилност;
- **Коморбидност:** при избор на бета-блокер при всеки конкретен пациент трябва да бъде съобразена съпътстващата патология: налична пулмопатия, нарушен глюкозен толеранс, ЗД тип II, подагра, форма на ИБС, сърдечна недостатъчност, щитовидна дисфункция и др.

Основният им механизъм на действие минава през инхибирането на стимулацията на бета-адренорецепторите от адреналина и норадреналина. Значимите предимства на бета-блокерите по отношение на понижаването на сърдечно-съдовата смъртност са резултат на бета-1-блокада [7]. Именно поради това, при лечението на сърдечно-съдовите заболявания се използват предимно високоселективните представители на групата. Трябва да се вземат под внимание и някои допълнителни свойства на част от бета-блокерите извън блокирането на бета-рецепторите. Например карведилолът предизвиква вазодилатация посредством инхибирането на симпатикусовите алфа-рецептори, небивололът също има вазодилататорен ефект чрез отделянето на NO, соталолът има антиаритмичен ефект, характерен за антиаритмиците клас III, а пък пропранололът инхибира конверсията на тироксина в трийодтиронин [4].

В клиничната практика представителите на първа генерация се използват при таргетни пациенти с хипертиреоидизъм или портална хипертония (пропранолол), както и при някои случаи на пристъпно предсърдно трептене/мъждене (соталол). Липсата на бета-1-селективност обаче ги прави неприложими за лечение на артериална хипертония, ИБС и сърдечна недостатъчност.

Второгенерационните продукти се прилагат при лечение на пациенти с коронарна болест (най-вече след преживян миокарден инфаркт), тахиаритмии, сърдечна недостатъчност, но могат да се използват и за лечение на пациенти с артериална хипертония [2, 4]. Неуместен при последната индикация е единствено атенололът.

Поради допълнителния си вазодилататоренефект бета-блокерите от трета генерация са уместни при пациенти с артериална хипертония и/или сърдечна недостатъчност. Според препоръките на Европейското дружество по хипертония и Европейското кардиологично дружество от 2007 г. [3, 8] тези представители имат слабо изразени или въобще нямат метаболитни ефекти. Съществуват данни, показващи, че небиволол по-скоро намалява, отколкото увеличава честотата на новооткрития захарен диабет в сравнение с плацебо [9], докато карведилол по-скоро показва благоприятни метаболитни ефекти, като повишаване на индекса на инсулиновата чувствителност и понижаване на плазмената концентрация на триглицеридите [10]. Тази информация трябва да бъде анализирана критично, тъй като метаболитният неутралитет е функция на високата бета-1-селективност, докато карведилол не притежава такава [12]. При липса на селективност по отношение на бета-1-адренорецепторите, наблюдаваните резултати остават необясними във фармакодинамичен аспект и за верифицирането им са необходими допълнителни по-задълбочени проучвания. Освен това специално внимание трябва да се обърне и на факта, че съществуват категорични и независими данни, че небиволол е неселективен в човешкия миокард поради липсата на взаимодействие със стимулиращия G-протеин, което е установено посредством радиолигандно свързване [11]. Освен това Broeders и сътр. са установили, че вазодилаторният ефект на небиволола, дължащ се на ендотелната продукция на NO, е резултат и на образуването на негови активни метаболити, стимулиращи бета-2-адренергичните рецептори в ендотела [13]. Изложените факти налагат данните за високата селективност на този третогенерационен препарат да бъдат разглеждани многостранно и критично. Безспорният му вазодилататоренефект е най-вероятната причина за по-слабо изразената му брадикардна активност, която е таргетен терапевтичен ефект при лечението на пациенти с ИБС и сърдечна недостатъчност.

Таблица 1. *Фармакодинамични характеристики на бета-блокерите (по [12])*

	Affinity (pA_2-values) Chrono-tropy	Inotropy	Trachea	$ß_1$-Sel.	Sel.-Index	PAA	PC	UMA
Acebutolol	7.3	7.0	6.4	+	0.9	+	0.17	(+)
Alprenolol	8.6	8.6	8.4	–		+	3.3	+
Atenolol	7.6	7.4	5.9	+	1.7	–	0.0033	–
Betaxolol	8.6	8.6	6.2	+	2.4	–	3.9[1])	(+)
Bisoprolol	8.8	8.9	6.4	+	2.4	–	3.0	+
Bopindolol	9.51[2])	9.37[2])	9.65[2])	–		(+)		
Bupranolol	8.7	9.0	9.5	–		–	0.38	+
Carazolol	9.9	9.8	9.4	–		–	13.7	+
Carteolol[4])	9.2	9.0	9.3	–		+	0.214	(+)
Carvedilol[4])	9.1		8.87	–		–	226[1])	+
Celiprolol	7.6	8.1	6.8	+	0.8	+	0.152	(+)
Esmolol[5])	6.9	6.9	5.3	+	1.6	–		–
Mepindolol	9.9	9.5	9.0	–		+	0.54	(+)
Metipranolol	9.9	9.5	9.0	–		+	0.214	(+)
Metoprolol	7.5	7.7	6.4	+	1.1	–	0.18	(+)
Nadolol	7.9	7.2	7.5	–		–	0.008	–
Nebivolol[4])	8.24		5.77	+	2.47	–		+
Oxprenolol	8.5	8.7	8.5	–		+	0.51	(+)
Penbutolol[3])	8.6	8.9	9.0	–		(+)	50.0[1])	+
Pindolol	9.2	9.4	9.0	–		+	0.20	(+)
Propranolol	8.4	8.5	8.5	–		–	5.4	+
Sotalol	6.1	5.9	5.9	–		–	0.011	–
Talinolol	7.0	7.0	5.33	+	1.7	–		–
Tertatolol[4])	9.37		8.83	–		–	2.5[1])	+
Timolol[3])	8.7	8.7	8.2	–		–	0.28	(+)

Sel.-index = selectivity index: pA_2 chronotropy minus pA_2 trachea; PAA = partial agonist activity; PC = partition coefficent n-octanol/phosphate buffer (temperature 20–30 °C. pH 7.0; [1]) pH 7.4); UMA = unspecific membrane action; [2]) active metabolite; [3]) S-isomers; [4]) vasodilative; [5]) only *i.v.*-application

Таблица 2. *Фармакокинетични характеристики на бета-блокерите (по [12])*

Substance	Resorption %	Bioavailability %	F.P.E.[1])	Act.[2]) met.	PPB[3]) %	V_d[13]) l/kg
Acebutolol		40–60[9])	+	+[4])	11–25	1.35
Alprenolol	> 95	10–30[9])	+	+	80	3.3
Atenolol	50	50	–	–	3	0.7
Betaxolol	> 95	80	–	–	50	6.0
Bisoprolol	> 90	88	–	–	30	3.2
Bopindolol	> 95	60–70[7])	+	+	65[7])	2.9
Bupranolol	> 95	< 10	+[5])	+[5])	76	
Carazolol	> 85	< 10	+	–	81	10.9[8])
Carteolol	> 90	90	–	+	15	3.6
Carvedilol	85	25	+	+	98	2
Celiprolol	50	50[9])	–	–	25	6.5
Esmolol[11])				–	56	3.4
Mepindolol	> 95	> 95	–	–	50	5.7
Metipranolol[6])	> 95	50	+	+	70	3.5
Metoprolol	> 95	50[9])	+	–	12	5.6
Nadolol	30	20–30	–	–	25	2.5
Nebivolol	> 95	12[12])	+	+	98	?10
Oxprenolol	> 90	24–60	+	–	80	1.3
Penbutolol	> 90	> 90	–	–	95	0.3
Pindolol	90	90	–	–	60	2.0
Propranolol	> 90	30[9])	+	+	93	3.6
Sotalol	75–90	75–90	–	–	0	2.0
Talinolol	50–70	55[10])	–	–	60	3.3
Tertatolol	85	64	+		94	0.43
Timolol	90	50–75[9])	+	–	10	1.4–3.5

[1]) F.P.E. = first pass effect; [2]) Act. met. = active metabolite clinically relevant; [3]) PPB = plasma protein binding; [4]) diacetolol; [5]) carboxy-bupranolol (> 90 %); [6]) desacetyl-metipranolol is the active compound; [7]) hydrolysed bopindolol as active metabolite; [8]) results with radio-labeled carazolol; [9]) dose dependent biovailability; [10]) decrease of bioavailability by food intake; [11]) only i.v.-application; [12]) 96 % in slowly metabolizing individuals; [13]) V_d = volume of distribution.

От изложеното дотук могат да бъдат направени следните обобщения:

1. Пропранололът е неселективен бета-блокер от първа генерация, подходящ за лечение на пациенти с хипертиреоидизъм и портална хипертония.

2. Соталолът също е неселективен бета-блокер от първа генерация, чиято употреба се ограничава в повлияването на някои видове аритмии: пристъпно предсърдно мъждене и високостепенна камерна ектопия.

3. Карведилолът е неселективен бета-1-рецепторен блокер от трета генерация с допълнителен вазодилататорен ефект; метаболитната му неутралност е дискутабилна; съществува огромен обем доказателствен материал за ползите от приложението му при лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност, но добре известен факт за клиницистите е, че оптимална дозировка се постига трудно, като най-честите лимитиращи фактори са изразеният бронхоспазъм и тежките хипотензивни реакции.

4. Метопрололът е представител на селективните бета-блокери от второ поколение и е подходящ за лечение на пациенти с ИБС, сърдечна недостатъчност и артериална хипертония (за разлика от атенолола); по-ниската му бета-1-селективност изисква приложението на по-високи дози, което е свързано респективно с по-чести странични ефекти (влошаване на липидния и глюкозния профил, бронхоспазъм, нарушено либидо, нарушен сън); титрирането на дозата за постигане на оптимален терапевтичен ефект често е лимитирано поради разгръщане на различни странични ефекти, които са функция на по-ниската му кардиоселективност.

5. Небивололът е третогенерационен продукт с допълнително вазодилататорно действие, за който има доказателства, че е бета-1-неселективен в човешкия миокард; фармакодинамичният и фармакокинетичният му профил го правят подходящ за лечение на пациенти с артериална хипертония.

6. Бизопрололът е препарат от второ поколение с много висок кардиоселективен индекс; комбинацията на този факт с оптимален фармакокинетичен профил (дълъг плазмен полуживот, висока бионаличност, двоен път на елиминиране през бъбреците и черния дроб, междинна позиция по отношение на хидро- и липофилност) го правят уместен за лечение на пациенти с ИБС, сърдечна недостатъчност, артериална хипертония и тахиаритмии. Поради високата му кардиоселективност терапевтичен ефект се постига при нисък риск от странични и нежелани реакции.

Въз основа на всичко изложено, може да се обобщи, че в групата на бета-блокерите, където повечето от представителите са индивидуалисти, бизопрололът е най-универсалният. Може да бъде използван за лечение на различни сърдечно-съдови заболявания при оптимален профил на безопасност и лесно титриране до таргетна доза.

Библиография:

1. Chobanian, A. V. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). – Hypertension, **42**, 2003, 1206-1252.
2. The Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. – Eur. Heart, **25**, 2004, 1341-1362.
3. The Task Force for the Managemant of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the ESC. 2007 Guidelines for the management of AH. – Eur. Heart J., **28**, 2007, 1462-1536.
4. Stoschitzky, K. Individual beta-blockers for individual patients. ESC e-journal of cardiology practice, **6**, 2008, 19.
5. Carlberg, B. et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? – Lancet, **364**, 2004, 1684-1689.
6. Lindholm, L. H., B. Carlberg et O. Samuelsson. Should Beta-blockers remains first choice in the treatment of arterial hypertension? A meta-analysis. – Lancet, **366**, 2005, 1545-1553.
7. Cruickshank, J. M. Are we misunderstanding beta-blockers? – Int. J. Cardiol., **120**, 2007, 10-27.
8. The Task Force for the Managemant of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the ESC. 2007 Guidelines for the management of AH. – J. Hypertension, **25**, 2007, 1105-1187.
9. Agabiti Rosei, Rizzoni, D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoreceptor antagonist with unique characteristics. – Drug, **67**, 2007, 1091-110.
10. Giugliano, D. et R. Acampora. Metabolic and cardiovascular effect of carvedilol and atenolol in non insulin dependent diabetes mellitus and hypertension- a randomized, controlled trial. – Ann. Int. Med., **126**, 1997, 955-959.
11. Maack, C., et S. Tyroller. Characterization of beta 1-selectivity, adrenoreceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium; British Journal of Pharmacology, **132**, 2001, 1817-1826.
12. Borchard, U. Pharmacological properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. – J. Clin. Basic Cardiology., **1**, 1998, (Issue 1), 5-9.
13. Broeders et al. Nebivolol: A third generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release. – Circulation, **102**, 2000, 677-684.

Постъпила – 04.11.2011 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Е. Манова
Клиника по кардиология,
КПВБ „Проф. Ст. Киркович”
МУ – София
бул. „Св. Г. Софийски” № 1
1431София

✉ *Address for correspondence:*

E. Manov
Clinic of Cardiology,
Department of Internal Diseases “Prof. St. Kirkovich”
Medical University – Sofia
1 Sv. Georgi Sofiyski Str.
1431 Sofia