

# Nebilet® – антихипертензивен бета-блокер с ефект върху ендотелната дисфункция при хипертония

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Съвременната антихипертензивна терапия разполага с голям арсенал от понижаващи артериалното налягане медикаменти. Те се различават предимно по органопротективните си особености. Според всички съвременни теории за правилно лечение на хипертонията, медикаментите на първи избор при неусложнена хипертония са бета-блокери и диуретиците. Поради доказан ефект върху смъртността и усложненията на хипертонията, през последното десетилетие ACE-инхибиторите излизат на по-преден план. Не всички антихипертензивни медикаменти от една група имат сходни фармакологични ефекти. Това важи изключително за групата на бета-блокери, които въпреки че са познати от повече от 50 години, продължават да увеличават броя си.

ACE-инхибиторите, калциевите антагонисти, повечето  $\beta_1$ -блокери и вазодилатативните бета-блокери подобряват комплайнса на големите артерии, докато неселективните бета-блокери не притежават такъв ефект. Самото понижаване на артериалното налягане може да подобри комплайнса на големите артерии, без да има директен ефект върху съдовата стена. Днес нашият поглед е насочен към ефекта на антихипертензивните медикаменти извън тяхното понижаване на артериалното налягане действие. Ежедневно се публикуват данни за органично-протективни ефекти, както и резултати, свързани с повлияването на функцията на ендотела. През последните 10 години бе установена изключителната роля на ендотела в съдовата патология, а след установяване на влиянието на азотния окис (NO) върху ендотела все повече се обръща внимание върху влиянието на антихипертензивните и антиисхемичните лекарствени средства върху продукцията на NO.

Furchgott използвал ацетилхолин, за да демонстрира ролята на ендотела в механизма на вазодилатацията. В присъствието на ендотел ацетилхолинът действа като вазодилататор посредством активиране на мускариновите рецептори. В отсъствието на ендотел обаче ацетилхолинът, посредством същите мускаринови рецептори, предизвиква директна контракция на гладкомускулните клетки. Този парадоксален ефект е присъщ не само на ацетилхолина, но и на повечето вазоактивни пептиди и амини.

Рецептори за вазоактивни вещества притежават както ендотелните, така и гладкомускулните клетки. Взаимодействието на лиганда с неговия рецептор от ендотелната клетка води до повишено освобождаване на азотен окис и индиректно - до вазодилатация,

докато взаимодействието на лиганда с гладкомускулния рецептор предизвиква директна вазоконстрикция. Освободеният от саркоплазмения ретикулум калций отваря волтаж-зависими калциеви каналчета, в резултат на което навлизат калциеви йони от екстрацелуларното пространство. Тази сигнална система активира калций-калмодулин-зависимата нитрооксидсинтаза (NOS) в ендотелните клетки и калций-зависимата мускулна контракция в гладкомускулните клетки. По такъв начин вазоактивните субстанции предизвикват ендотел-зависима вазодилатация или директна вазоконстрикция. Ефектът е зависим от локализацията на ендогенната продукция на азотен окис (при физиологични условия) или инжекционното място (при фармакологично повлияване), от плътността на рецепторите по двата вида таргетни клетки и от наличието на вътреклетъчни ензими, осъществяващи метаболизма на вазоактивните молекули.

Агонисти на ендотелната секреция на азотен окис са АТФ, АДФ, серотонин, субстанция Р, брадикинин, ангиотензин II, ендотелин 1, хистамин и др. Подобен ефект имат и процесите на тромبوцитна агрегация и  $\beta_2$ -адренергичната стимулация. Повечето от тези вещества оказват и директно вазоконстриктивно действие. Ефектът им се определя от основното място на тяхната продукция – при физиологични условия в плазмата или в екстрацелуларната течност, както и от първоначалното им свързване с ендотелните рецептори при интравенозното им въвеждане в плазмено-ендотелиалния компартмент. В ендотела се намират бета-адренорецептори, като е трудно да бъдат разграничени специфичните ефекти на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторите. За целите на терапията са синтезирани медикаменти, стимулиращи ендотелната продукция на азотен окис. Такъв медикамент е Nebivolol – нов, атипичен бета-блокер. Бета-блокери взаимодействат с бета-адренергичните рецептори и обикновено не оказват директен ефект върху ендотела.

Бета-блокерите регулират сърдечния дебит. На това вероятно се дължи редуцията на напречно действащите сили върху ендотела, за които се смята, че имат увреждащ ефект по отношение на ендотелната функция. Поради тази причина е противопоказно приложението на бета-блокери при артериит в областта на долните крайници. Доказано е, че Nebivolol, въпреки действието си на бета-блокер, стимулира ендотелната продукция на азотен окис, тъй ка-

то притежава относително силен непосредствен вазодилатативен ефект, потискащ се от производни на аргинина.

Допуска се, че подобни вещества могат да притежават интересни дългосрочни терапевтични ефекти.

Друг начин за фармакологично повлияване на свързаната с азотния окис система се основава на потенциране на действието на азотния окис или на цГМФ, неговия вторичен интрацелуларен посредник в гладкомускулните клетки, чрез протектиране на молекулите им. В експеримент върху артериални сегменти Van Houtte и сътр. за първи път установяват, че антиоксидантите потенцират ефектите на азотния окис. Добавянето на ензима супероксиддисмутаза засилва миорелаксиращия ефект на ацетилхолина. Както вече бе отбелязано, азотният окис може да взаимодейства със супероксидните аниони, при което се образува пероксинитрит. Супероксиддисмутазата е в състояние да неутрализира супероксидните радикали. Добавянето на ензима в компартмента на ендотелните клетки предизвиква мускулна релаксация независимо от други стимулации. Блокирането на супероксиддисмутазата с диетилтиокарбамат редуцира ефектите на азотния окис, от което може да се заключи, че активността на ензима зависи от наличието на цинков атом в активния му център.

Възрастни опитни животни с изкуствено предизвикан цинков дефицит развиват хипертония и сериозни нарушения в механизма на ендотел-зависима вазодилатация. Ето защо всички вещества с дълготраен антиоксидантен ефект – витамин Е, пробукол, статини и други, потенцират ефектите на азотния окис.

Азотният окис оказва релаксираща си ефект върху гладкомускулните клетки посредством действие на вторичния си посредник – цГМФ.

Метаболизмът на цГМФ в гладкомускулните клетки е в зависимост от интрацелуларните фосфодиестерази. Няколко са изформите на ензима, способни да трансформират молекулата на цГМФ, но фосфодиестераза V (PDE V) е специфична за цГМФ и за гладкомускулните клетки. Ето защо фосфодиестераза V е важна таргетна молекула, чието блокиране би потенцирало ефектите на азотния окис. Специфичните инхибитори на фосфодиестераза V улесняват и удължават ендотел-зависимата вазодилатация. Приложени върху хипертонични опитни животни, те проявяват общ хипотензивен ефект.

Ефектът на бета-блокери върху съдовата стена не е напълно изяснен. Отчасти се спекулира с вътрешната симпатикомиметична активност. При обяснение на вазодилатативния ефект се включва блокирането на калциевите канали, както е при betaxolol или алфа-адренорецепторен блокаж, което сочи, че вазодилатативните ефекти на различните бета-блокери са хетерогенни. Доказано е, че вазодилатативните бета-блокери са с незначителен негативен хронотропен ефект. Установеният благоприятен дългосрочен ефект на carvedilol и bucindolol върху камерната функция и намаляване на смъртността при застойна сърдечна недостатъчност вероятно е в резултат на намалено следнатоварване и повишен коронарен кръвоток. Клиничните проучвания на ефекта на вазоди-

латативния бета-блокери nebivolol установяват, че отчасти този медикамент действа чрез ендотела и действието му се потиска от Nv-nitro-L-arginine, който е инхибитор на синтеза на NO, и от хемоглобина, който очисти NO.

Ако в анализа на механизмите се включва NO, предполагаме, че nebivolol действа чрез подобен на нитратите ефект и предпазва от сърдечно-съдови усложнения, включително и исхемични органични увреди.

В проведен експеримент е установено, че nebivolol директно активира ендотелния NOS чрез бета-адренорецепторен механизъм. Установено е, че стимулирането на бета1- и бета2-рецепторите активира ендотелната NOS и NO участва във вазодилатацията, причинена от бета-блокери. Някои изследователи доказват, че ролята на NO е от малко значение за бета-адренорецептор медираната вазорелаксация.

Особен интерес предизвиква докладвано в *Circulation* проучване относно ефекта на nebivolol върху ендотелната дисфункция при хипертонии. Нарушения в активността на NO, както и ендотелната дисфункция на резистентните артерии могат да повишат артериалното налягане и така да изявят хипертония. Добре е известно, че ангиографски нормални епикардни коронарни артерии могат да са с ендотелна дисфункция, което да спомогне за развитие на атеросклероза. Това е от особено значение при обяснение на връзката между артериалната хипертония и коронарната болест. Връзката между ендотелната дисфункция и коронарната болест е доказана в много експерименти. Ако ендотелната дисфункция при хипертонии се подобри чрез медикаментозно повлияване, това може да забави усложненията на хипертонията. Потенциален кандидат за изследване на механизма на благоприятно въздействие на антихипертензивен медикамент върху усложненията от ендотелната дисфункция е nebivolol –  $\beta_1$ -рецепторен блокери с доказан антихипертензивен ефект и с вазодилатативни способности (свързани с увеличаване на NO). В проведеното от Tzemos и сътр. изследване се доказва, че nebivolol, но не и atenolol, освен понижаване на артериалното налягане при хипертонии, възстановява ендотелната функция при налична дисфункция. Atenolol понижава артериалното налягане без да повлиява ендотелната функция.

Авторите смятат, че nebivolol, освен понижаване на артериалното налягане, може да забави развитието на атеросклерозата и по този начин да намали сърдечно-съдовите усложнения на артериалната хипертония.

Счита се, че лекарствени средства, намаляващи артериалното налягане и възстановяващи ендотелната функция, са с предимства с оглед намаляване на сърдечно-съдовите усложнения.

**Благодарение на експериментални и клинични доказателства, антихипертензивният  $\beta_1$ -блокери nebivolol, прилаган еднократно дневно, понижава успешно артериалното налягане, притежава стабилизиращ ендотелна ефект и вероятно по-успешно от конвенционалните бета-блокери забавя по няколко механизма съдовите увреди при хипертония и еволюцията на атеросклерозата.**