

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ: ПРЕИМУЩЕСТВА НЕБИВОЛОЛА

М.П. Савенков, А.С. Волкова, А.В. Кириенко, С.Н. Иванов, С.В. Иванова

Российский государственный медицинский университет, Москва

Уродинамические эффекты бета-адреноблокаторов: преимущества небиволола

М.П. Савенков, А.С. Волкова, А.В. Кириенко, С.Н. Иванов, С.В. Иванова

Российский государственный медицинский университет, Москва

Цель. Сравнить уродинамические эффекты бета-адреноблокаторов (БАБ) различной селективности (пропранолол, метопролол, небиволол) у больных артериальной гипертонией (АГ) с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и расстройствами мочеиспускания.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 32 пациента в возрасте 55-80 лет (средний возраст 67,5 лет) с АГ 1-2-й степени. Все пациенты имели ДГПЖ (объем предстательной железы более 40 см³; увеличение объема остаточной мочи), которая сопровождалась умеренными или выраженными симптомами со стороны нижних мочевых путей (IPSS 8-25), а также снижением максимальной скорости потока мочи до 5-13 мл/с. Уродинамический эффект БАБ оценивался по динамике частоты мочеиспусканий за сутки и показателям урофлоуметрии после однократного и 14-дневного приема препаратов.

Результаты. Пропранолол и метопролол усиливали расстройства мочеиспускания. Небиволол вызывал мягкую уродилатирующую и уростимулирующую реакцию, приводя к улучшению мочеиспускания и снижению риска развития уродинамических нарушений.

Заключение. Уродинамические эффекты кардиоваскулярных препаратов должны учитываться практическими врачами, особенно при лечении пожилых больных.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, небиволол, уродинамический эффект, урофлоуметрия.

РФК 2008;3:65-69

Urodynamic effects of beta-adrenoblockers: nebivolol advantages

M.P.Savenkov, A.S.Volkova, A.V.Kirienko, S.N. Ivanov, S.V.Ivanov

Russian State Medical University, Moscow

Aim. To compare urodynamic effects of beta-blockers with different selectivity (propranolol, metoprolol, nebivolol) in patients with arterial hypertension (HT) and concomitant benign prostatic hyperplasia (BPH).

Material and methods. 32 patients (aged 67,5 y.o. in average) with HT of 1-2 stages were involved in the study. All patients had BPH (prostate volume >40 cm³, increase of residual urine volume) with moderate or severe low urinary tract symptoms (IPSS 8-25) and reduction of maximum urine flow rate to 5-13 ml/s. The urodynamic effect of beta-blockers was estimated by changes of urination frequency and uroflowmetry indices after single taking and 14-day therapy.

Results. Propranolol and metoprolol led to aggravation of urination disorders. Nebivolol resulted in soft urodilating and urostimulating effects. It led to urination improvement and reduced a risk of urodynamic disorders.

Conclusion. Urodynamic effects of cardiovascular drugs should be considered by practitioners especially in treatment of elderly patients.

Key words: beta-adrenoblockers, nebivolol, urodynamic effect, urofluometry.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:65-69

Бета-адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в кардиологической практике как антигипертензивные, антиангинальные и антиаритмические средства. Однако применение этих средств ограничивается развитием у пациентов брадиаритмии, бронхообструкции, метаболических нарушений, половых расстройств, вазоспастических и других нежелательных реакций. Большинство из перечисленных побочных эффектов возникает вследствие блокады β_2 -адренорецепторов неселективными БАБ (пропаранолол и др.). Риск их развития значительно снижается при применении β_1 -селективных БАБ (метопролола, бисопролола, небиволола и др.). Чем выше селективность препарата, тем меньше побочных эффектов он вызывает. Коэффициент селективности небиволола составляет 293 и значительно превышает коэффициент селективности

метопролола и бисопролола.

БАБ рекомендуется применять лишь в тех случаях, когда терапевтическая польза превышает риск от лечения. БАБ наиболее часто назначают больным с высоким риском инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [1]. Выделение в последние годы новых подтипов адренорецепторов, определение их локализации и патофизиологической роли расширили перечень потенциально «проблемных» органов, функционирование которых может существенно меняться в результате применения БАБ. К таким органам относятся мочевой пузырь, предстательная железа (ПЖ) и уретра [2-4]. Перечисленные органы составляют нижние мочевыводящие пути (НМВП) и содержат мышечные структуры (детрузор мочевого пузыря, сфинктеры уретры, мышечные волокна ПЖ), обеспечиваю-

щие накопление и выведение мочи. Сокращение и расслабление мышц НМВП осуществляется в строгой последовательности под многоуровневым нейрогормональным (в том числе симпатoadренальным) контролем [5]. Предполагается, что блокада β -адренорецепторов может вызывать расстройство накопления и выведения мочи за счет развития асинхронных сокращений детрузора и спастических реакций НМВП [2,3]. Клинические наблюдения подтверждают это предположение [6]. Однако детального исследования уродинамических эффектов БАБ не проводилось. Актуальность проблемы возрастает в связи с большой частотой расстройств мочеиспускания у больных пожилого возраста в результате гиперактивности мочевого пузыря и развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [7-9]. Это обуславливает необходимость индивидуального выбора БАБ по уровню β_1 -селективности и наличию дополнительных свойств, расширяющих терапевтическое воздействие. Особый интерес представляет исследование уродинамических свойств небиволола, обладающего наиболее высокой β_1 -селективностью и способностью активировать синтез оксида азота (NO) – одного из основных регуляторов НМВП [10, 11].

Изучение уродинамических эффектов БАБ сопряжено с определенными методическими трудностями, что связано с ограниченными возможностями комбинированного урологического обследования кардиологических больных. Целесообразно ориентироваться на клинические методы оценки мочеиспускания и доступный метод урофлоуметрии при условии его адаптации к задачам сравнительного исследования. Последнее может быть осуществлено путем повторной урофлоуметрии в изоволюметрическом режиме.

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение уродинамических эффектов БАБ с различной селективностью (пропранолол, метопролол, небиволол) у больных артериальной гипертензией (АГ) с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и расстройствами мочеиспускания.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 32 пациента мужского пола в возрасте 55-80 лет (средний возраст 67,5 лет) с АГ 1-2-й степени и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Все пациенты имели умеренные или выраженные симптомы со стороны НМВП (IPSS 8-25), а также нарушение мочеиспускания (максимальная скорость потока мочи – Q_{max} 5-13 мл/с) вследствие ДГПЖ (объем предстательной железы более 40 см³ с наличием остаточной мочи). Исследование проводилось в стационарных условиях после стабилизации АД с помощью ингибиторов АПФ и ти-

азидного диуретика. Перед исследованием и в процессе его проведения больные не принимали α - и β -адреноблокаторы, а также блокаторы кальциевых каналов.

Уродинамический эффект различных по селективности БАБ оценивался по динамике частоты мочеиспусканий за сутки и показателям урофлоуметрии после однократного (острый тест) и 14-дневного приема пропранолола (Обзидан®), метопролола (Эгилок®) и небиволола (Небилет®). Для снижения риска развития гипотензивной реакции препараты БАБ применялись в среднетерапевтических дозах (соответственно 20 мг, 25 мг и 2,5 мг), а кратность их назначения составила соответственно 3, 2 и 1 раз в сутки.

На первом этапе исследования проводилось последовательное фармакологическое тестирование всех трех БАБ у каждого больного с 2-3-дневным интервалом. По последовательности тестирования пропранолола (п), метопролола (м) небиволола (н) – [п-м-н], [м-н-п] и [н-п-м] – было сформировано 3 группы больных по 10-11 человек, у которых в дальнейшем оценивался курсовой эффект конечного в последовательности БАБ. Дополнительную контрольную группу составили 12 пациентов с ДГПЖ, принимавших селективный α_1 -адреноблокатор (ААБ) тамсулозин в суточной дозе 1 мг.

Урофлоуметрия с расчетом общепринятых показателей [12, 13] проводилась с помощью прибора Pico Flow Menfis BioMedica (Италия). Для нивелирования влияния урофлоуметрического фактора повторные урофлоуметрии проводились при условии выделения мочи в объеме, сопоставимом с таковым при исходном состоянии. Последнее достигалось за счет стандартизации повторного исследования по времени проведения, величине водной и пищевой нагрузки, уровню физической активности и базисной фармакотерапии. Сопоставимость объема мочи в мочевом пузыре с его исходным уровнем (изоволюметрическое состояние) контролировалась перед проведением урофлоуметрии с помощью портативного ультразвукового аппарата «BladderScan BVI 3000» фирмы Verathon. Адекватной считалась урофлоуметрия при исходном объеме мочи \geq 100 мл, а различия в объеме мочи при повторном исследовании не превышали 20-30 мл.

Применение изоволюметрического варианта парной урофлоуметрии позволило более дифференцированно оценивать полученные показатели (рис. 1). Активность мышечных механизмов изгнания мочи оценивалась по времени достижения максимальной скорости потока (восходящий отдел кривой), а выраженность обструкции – по времени замедления потока (нисходящий отдел кривой).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 (Statsoft, США).

Результаты

У включенных в исследование больных АГ имелось умеренное или выраженное учащение мочеиспускания (дневная и ночная поллакиурия), его затруднение. Также пациенты имели другие симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМВП), соответствовавших, по международной шкалой оценки тяжести IPSS, 8-25 баллам. Наличие ДГПЖ и урообструкции подтверждалось увеличением объема ПЖ более 40 см³, наличием остаточного объема мочи и результатами урофлоуметрии. В результате относительно кратковременного применения БАБ были выявлены изменения со стороны показателей урофлоуметрии и частоты мочеиспускания (табл. 1 и 2).

Исходно у больных отмечалось уменьшение скоростных показателей потока мочи и увеличение частоты мочеиспускания (n). Наиболее выраженные изменения в ответ на применение БАБ были выявлены со стороны Qmax, а также показателей, характеризующих ускорение и замедление потока (соответственно, время до Qmax и время до Qmin).

При применении пропранолола отмечено увеличение Qmax на фоне его первичного ускорения (снижение времени до Qmax) с последующим значительным замедлением мочеиспускания (увеличение времени до Qmin). Выявленные изменения уменьшились по выраженности, но сохранились после двух недель применения препарата. К этому времени отмечалась некоторая тенденция к увеличению n, одна-

ко последняя не была статистически достоверной.

При применении метопролола были выявлены аналогичные, но менее значимые изменения со стороны Qmax, его ускорения (время до Qmax) и n. Однако замедление мочеиспускания (увеличение времени до Qmin) в данном случае было более выраженным. Внутригрупповой анализ показал, что наиболее выраженные несбалансированные уродинамические реакции на прием БАБ отмечались у больных пожилого возраста с более высокой степенью обструкции НМВП и наличием симптомов гиперактивного мочевого пузыря в виде учащенного и ургентного мочеиспускания.

Качественно и количественно иные изменения показателей урофлоуметрии происходили при лечении небивололом. После однократного приема препарата изменений уродинамики не отмечено. Через 2 недели лечения отмечено увеличение максимальной и средней (Qave) скоростей потока. Однако в отличие от применения пропранолола и метопролола это наблюдалось на фоне улучшения мочеиспускания (уменьшения времени до Qmin) без увеличения его первичного ускорения (увеличения времени до Qmax). Через 2 недели приема небиволола отмечена тенденция к снижению частоты мочеиспусканий. В качественном отношении уродинамические реакции небиволола были более близкими к таковым при применении тамсулозина, однако количественно они были значительно более выраженными и развивались после первого приема препарата.

Таблица 1. Изменение показателей урофлоуметрии у пациентов с АГ и ДГПЖ после однократного приема БАБ

Показатель	Блокаторы адренергических рецепторов				
	исходно	пропранолол	метопролол	небиволол	тамсулозин
Время, с	41,7±3,3	43,3±2,7	43,8±3,4	44,7±3,6	42,0±4,2
Qmax, мл/с	7,8±0,7	11,3±1,0*	10,1±1,1*	8,0±0,9	11,9±1,4*
Qave, мл/с	4,3±0,4	6,1±0,7*	5,8±0,4*	4,8±0,4	5,6±0,6*
Время до Qmax. (ускорение), с	17,2±2,5	11,2±3,0*	12,7±2,1*	16,9±2,9	16,0±3,5
Время до Qmin. (замедление), с	24,4±3,5	32,5±2,9*	35,1±2,8*	23,8±2,7	19,3±3,0

* - p<0,05 (относительно исходного уровня)

Таблица 2. Изменение показателей урофлоуметрии и частоты мочеиспускания у пациентов с АГ и ДГПЖ после применения БАБ в течение 14 дней

Показатель	Блокаторы адренергических рецепторов				
	исходно	пропранолол	метопролол	небиволол	тамсулозин
Время, с	41,7±3,3	41,7±4,2	44,5±2,9	40,1±5,0	37,3±3,8
Qmax, мл/с	7,8±0,7	9,8±0,9*	9,6±0,7*	10,2±1,3*	13,8±1,8*
Qave, мл/с	4,3±0,4	5,6±0,5*	4,9±0,6	5,9±0,5*	7,0±0,8*
Время до Qmax. (ускорение), с	17,2±2,5	12,8±2,2*	11,9±2,3*	17,6±3,4	16,8±2,7
Время до Qmin. (замедление), с	24,4±3,5	35,4±5,1*	27,2±2,4	18,1±1,8*	15,6±4,1*
Мочеиспускания, n/сут	9,2±0,43	9,6±0,51	9,3±0,28	8,4±0,34	7,6±0,51*

* - p<0,05 (относительно исходного уровня)

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии БАБ на уродинамические реакции больных с СНМП и ДГПЖ. Пропранолол и метопролол могут вызывать несбалансированную активацию детрузора и повышение мышечного тонуса мочевыводящих путей. При наличии инфравезикальной обструкции эти изменения способны приводить к прогрессированию гиперактивности мочевого пузыря, детрузорно-сфинктерной асинергии и увеличению обструкции мочевыводящих путей. Применение небиволола приводит к положительному воздействию на уродинамику и меньшему риску развития нарушения мочеиспускания.

У пациентов, принимающих БАБ, часто имеются расстройства мочеиспускания, влияющие не только на качество их жизни, но и усугубляющие течение сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в VII отчете объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению и лечению повышенного АД (2003) отмечается, что обструкция мочеиспускания должна рассматриваться в качестве составной части патогенеза АГ. Это связано с симпатической гиперактивацией, развивающейся при растяжении мочевого пузыря при накоплении в нем более 300 мл мочи. Указывается на возможность контроля АД за счет сохранения объема мочевого пузыря с помощью α -адреноблокаторов (теразозин, доксазозин и празозин), расслабляющих гладкую мускулатуру сфинктеров простаты и мочевыделительной системы [14].

Роль β -адренергической системы в регуляции НМВП и возможные последствия применения БАБ изучены в меньшей степени. Этой проблеме посвящены единичные экспериментальные и клинические исследования [2]. В настоящее время доказано наличие четырех подтипов β -адренорецепторов, из которых в мышечных структурах мочевого пузыря и уретры функционально доминируют β_3 и β_2 рецепторы [3]. Стимуляция β -адренорецепторов рассматривается в качестве релаксирующего фактора НМВП [4].

Фармакологическая блокада β -адренорецепторов может вызывать активацию детрузора и повышение тонуса НМВП. Так, у 60-летнего пациента с АГ и ДГПЖ была выявлена явная связь между значительным нарастанием урообструкции и СНМП при попытке замены эналаприла, амлодипина и гидрохлортиазида на монотерапию бисопрололом. Повторное применение и отмена бисопролола сопровождалась колебаниями тяжести СНМП с 20-21 до 3-5 баллов по шкале AUASI [6]. Ассоциированные с применением бисопролола уродинамические расстройства могли быть обусловлены нарушением расслабления мочевого пузыря и гиперплазированных тканей ПЖ [6, 15]. Эта проблема приобретает особую актуальность в связи появлением данных о перераспределении адренергических рецепто-

ров НМВП у пожилых больных и при развитии урообструкции [16, 17], а также в связи с внедрением в клиническую практику более современных БАБ, обладающих большей селективностью и дополнительными свойствами. Одним из них является небиволол, обладающий наиболее высокой β_1 -селективностью. Помимо этого, он способен активировать синтез NO – одного из основных модуляторов гемодинамических и уродинамических реакций [5, 10, 11]. Небиволол вызывает расширение периферических сосудов, увеличивает сердечный выброс и вызывает менее выраженное брадиаритмическое действие [11]. Терапевтические преимущества небиволола были наглядно продемонстрированы в многоцентровом исследовании «SENIORS» при лечении пожилых больных с сердечной недостаточностью, АГ и ИБС [18].

Проведенное исследование выявило дополнительное преимущество небиволола – его способность положительно влиять на уродинамические реакции и уменьшать риск расстройства мочеиспускания. Вероятность развития последних является существенной при применении пропранолола и несколько меньшей при применении метопролола. Выявленное при урофлоуметрии первичное ускорение потока мочи с последующим его более резким замедлением свидетельствует о несбалансированном влиянии БАБ на мышечные компоненты детрузора и нижележащих мочевых путей. В основе этих изменений может лежать антирелаксирующее действие БАБ на всем протяжении НМВП. Иницируемые БАБ тонические реакции могут способствовать прогрессированию гиперактивности и нарушению накопительной функции мочевого пузыря, а также детрузорно-сфинктерной асинергии, урообструкции и нарушению выделительной функции НМВП. Нежелательные уродинамические эффекты БАБ, вероятно, связаны с блокадой β_2 и β_3 адренорецепторов.

Положительное или менее выраженное отрицательное влияние небиволола на уродинамические реакции является следствием сбалансированного влияния на НМВП с мягкой стимуляцией детрузора и расслаблением нижележащих МВП. В основе этих изменений, вероятно, лежит более высокая β_1 -селективность небиволола. Не исключено и влияние NO, нивелирующего нежелательные последствия блокады β -адренорецепторов НМВП. Экспериментальные исследования не дали убедительных подтверждений значимости NO в регуляции НМВП в нормальных условиях. Однако участие этого механизма при урологической патологии и особенно у пожилых больных может существенно возрастать.

Применение изоволюметрического (стандартизованного по объему мочи) варианта урофлоуметрии расширяет возможности применения метода для конт-

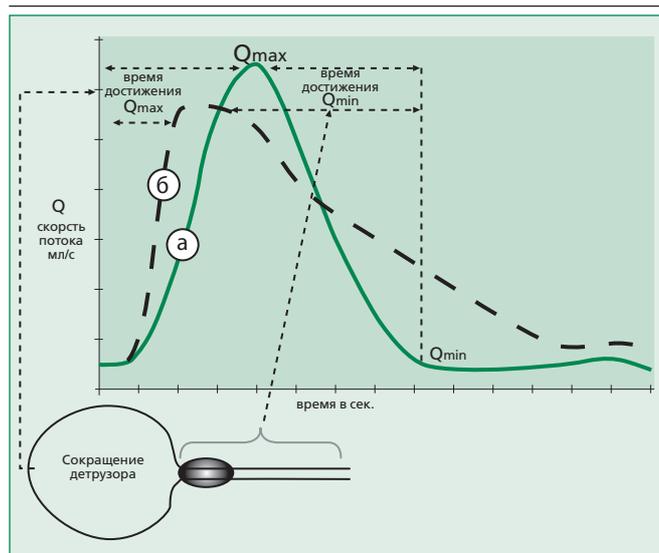


Рисунок. Кривые потока мочи при урофлоуметрии:
а – нормальная кривая, б – кривая при гиперактивности детрузора и уробструкции

роля за фармакологической коррекцией уродинамических нарушений. Это относится и к β -адреноблокаторам. Несомненно, что недооценивающиеся до настоящего времени уродинамические эффекты БАБ и других кардиоваскулярных препаратов должны находиться под более тщательным контролем. Эти эффекты должны учитываться практическими врачами, особенно при лечении пожилых больных, а также при

использовании комбинированной и агрессивной терапии.

Заключение

Применение пропранолола и метопролола у больных АГ с сопутствующими уродинамическими нарушениями вследствие ДГПЖ приводит к усугублению расстройств мочеиспускания. Это происходит за счет несбалансированной активации мочевыводящих путей и увеличения уробструкции. Указанные изменения создают дополнительную нагрузку на мочевой пузырь и увеличивают сфинктерно-детрузорную ассинергию.

Применение небиволола, препарата наиболее селективно блокирующего β_1 -адренорецепторы и активирующего синтез NO, сопровождается мягкой уродилатирующей и уростимулирующей реакцией. Последняя приводит к улучшению мочеиспускания и снижению риска развития несбалансированных уродинамических нарушений.

Риск развития отрицательных уродинамических реакций БАБ повышается с увеличением возраста больных и степени уробструкции.

Уродинамические эффекты кардиоваскулярных препаратов должны учитываться практическими врачами, особенно при лечении пожилых больных, а также в случаях применения комбинированной и агрессивной терапии. Для этих целей целесообразно более широкое применение доступного метода урофлоуметрии.

Литература

1. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Кардиоваск тер профилакт 2005; 4(1):99-123.
2. Michel M.C., Vrydag W. Alpha 1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol 2006; 147 Suppl 2: S88-S119.
3. Furuta A., Thomas C.A., Higaki M. et al. The promise of beta3-adrenoceptor agonists to treat the overactive bladder. Urol Clin North Am 2006;33(4):539-43.
4. Andersson K.E., Wein A.J. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev 2004; 56(4):581-631
5. Andersson K.E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. Physiol Rev 2004;84(3):935-86.
6. Sein Anand J, Chodorowski Z, Hajduk A.. Repeated intensification of lower urinary tract symptoms in the patient with benign prostatic hyperplasia during bisoprolol treatment. Przegl Lek 2005; 62(6):522-3.
7. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече; 2003.
8. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ; 2003.
9. Srikrishna S., Robinson D., Cardozo L., Vella M. Management of overactive bladder syndrome. Postgrad Med J 2007;83(981):481-6.
10. Kuroedov A., Cosentino F., Luscher T.F. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of selective beta1-adrenoceptor antagonist nebivolol. Cardiovasc Drug Rev 2004;22(3):155-168.
11. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press Suppl 2004;1:17-32.
12. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Суханов С.В. Методы исследования уродинамики нижних мочевых путей. Методические рекомендации. М., 1998
13. Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневский А.Е. Урофлоуметрия. М., 2004.
14. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42(6):1206-52.
15. Tsujii T., Azuma H., Yamaguchi T., Oshima H. A possible role of decreased relaxation mediated by beta-adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia. Br J Pharmacol 1992;107(3): 803-6.
16. Li G., Li K., Li Z., Wang P. Age-dependent changes in beta-adrenoceptor function in human detrusors and possible mechanisms. Chin Med J (Engl) 2003; 116(10):1511-15.
17. Nomiya M., Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. J Urol 2003;170(2 Pt 1):649-53.
18. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26(3):215-40.