

Переваги вазодилатуючих β-блокаторів у терапії артеріальної гіпертензії: фокус на небіволол

Стримане ставлення до β-блокаторів як до засобів лікування артеріальної гіпертензії (АГ) поступається місцем новій концепції, суть якої полягає у відданні переваги вазодилатуючим β-блокаторам, які, на відміну від «класичних», здатні ефективно знижувати не тільки периферичний, а й центральний артеріальний тиск. Небіволол* належить до третього покоління β-блокаторів і поєднує найвищу вибірковість блокади β₁-адренорецепторів міокарда з унікальною властивістю посилювати вивільнення оксиду азоту (NO).

Кардіоселективність небівололу пояснює його сприятливий профіль переносимості, вільний від небажаних ефектів, які спричиняли β-блокатори перших поколінь через клінічно значущу взаємодію з β₂-адренорецепторами в різних органах. Ендотеліальна вазодилатація дає ще більше переваг для пацієнтів і, як показують нові дослідження, може трансформуватися в покращення клінічного прогнозу [1].

«Некласичний» β-блокатор

β-блокатори були й залишаються одними з основних антигіпертензивних засобів. Але цей клас препаратів неоднорідний. В останній редакції рекомендацій Європейського товариства кардіологів із лікування гіпертензії (2018) експерти закликають до ширшого застосування β-блокаторів третього покоління з вазодилатуючими властивостями. Особливо виділяють небіволол, який чинить сприятливіше ефекти на центральний артеріальний тиск (цАТ), еластичність аорти, ендотеліальну дисфункцію та при цьому має покращений профіль безпеки порівняно з класичними кардіоселективними β-блокаторами.

За результатами серії великих досліджень [2-4] і метааналізів [5-7], β-блокатори другого покоління без вазодилатуючих властивостей, такі як атенолол, метопролол, бісопролол, недостатньо знижували цАТ, серцево-судинний ризик і підвищували ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) порівняно з іншими антигіпертензивними засобами.

На зміну їм прийшли препарати третього покоління, зокрема небіволол, який має суттєві відмінності фармакокінетики та фармакодинаміки

й тому повністю відповідає всім вимогам до сучасних антигіпертензивних засобів [1, 8].

Небіволол – ефективний антигіпертензивний засіб тривалої дії, тому порушення комплаєнсу пацієнтом не загрожує піковим зростанням тиску: пропуск однієї дози не призводить до значного підвищення АТ [1]. За співвідношенням безпеки й ефективності в досягненні цільового АТ небіволол демонструє суттєву перевагу у своєму класі та не поступається блокаторам рецепторів ангіотензину II (БРА, або сартани).

Метааналіз Van Bortel і співавт. [8] включав результати 12 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких небіволол у дозі 5 мг/добу порівнювали з іншими β-блокаторами, лосартаном, ніфедипіном й інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. За підсумками метааналізу, більше число пацієнтів досягли цільових показників АТ на терапії небівололом, аніж у групах терапії лосартаном, блокаторами кальцієвих каналів, а також порівняно з усіма іншими антигіпертензивними засобами разом. На підставі результатів метааналізу автори віднесли небіволол до «некласичних» β-блокаторів.

Небіволол і центральна гемодинаміка

У низці досліджень було показано, що цАТ є більш достовірним показником серцево-судинного ризику, ніж тиск на плечовій артерії [9]. У кількох дослідженнях, а згодом і в метааналізі С.Н. Manisty та співавт. (2013) було показано, що β-блокатори серед інших антигіпертензивних засобів меншою мірою знижували цАТ, незважаючи на досягнення цільового брахіального АТ [10]. Проте небіволол завдяки потужній вазодилатації забезпечує виражене зниження цАТ [11]. Polonia та співавт. [12] встановили, що за здатністю

знижувати цАТ небіволол не поступається БРА. Отже, небіволол чинить позитивний вплив на центральну гемодинаміку. Клінічне значення цього ефекту полягає насамперед у зниженні ризику виникнення одного з найбільш небезпечних ускладнень АГ – інсульту.

Небіволол і метаболічний синдром

Протягом тривалого періоду застосування β-блокаторів двох попередніх поколінь у лікуванні АГ з'явилися дані, що ці препарати спричиняють метаболічні порушення й підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу [13]. Причиною цього є негативний вплив β-блокаторів на вуглеводний обмін, пов'язаний із їхнім впливом на 2-й і 3-й підтипи β-адренорецепторів підшлункової залози, що призводить до порушень вивільнення інсуліну, посилення глюконеогенезу, погіршення захоплення глюкози периферичними тканинами.

Завдяки кардіоселективності та вазодилатуючим властивостям небіволол вирізняється з-поміж інших β-блокаторів нейтральним, а за висновками деяких авторів – навіть сприятливим, метаболічним профілем [1]. Так, у дослідженні YESTONO за участі понад 2 тис. пацієнтів з АГ [16] небіволол протягом 3 міс не лише відзначився ефективним зниженням АТ, а й покращував більшість метаболічних параметрів, зокрема рівень глюкози натще та ліпідний профіль, істотно знижував рівень глікозильованого гемоглобіну. В іншому дослідженні Ladage та співавт. уже в значно більшій (n=5031) групі пацієнтів із коморбідністю АГ та ЦД 2 типу підтвердили метаболічні переваги небівололу, зокрема перед невазодилатуючими β-блокаторами, що проявлялися в його здатності статистично значущо зменшувати індекс маси тіла [17].

Небіволол оберігає якість життя

Небіволол має покращений профіль безпеки, відмінний від такого класичних β-блокаторів. Серед найчастіших побічних ефектів – головний біль, утомлюваність, парестезії та запаморочення. У високих дозах можливі брадикардія, атріовентрикулярна блокада та синдром Рейно, але ці явища рідкісні порівняно з відповідними показниками для β-блокаторів першого та другого покоління. Завдяки найвищій у класі кардіоселективності небіволол не чинить таких ефектів, як бронхоспазм, медикаментозно індукована астма й метаболічні порушення. Уже згадуваний метааналіз Van Bortel і співавт. (2008) підтвердив переваги профілю переносимості небівололу порівняно з іншими β-блокаторами, ніфедипіном і лосартаном.

Пацієнти, котрі отримують терапію β-блокаторами, часто скаржаться на швидку втомлюваність від фізичних навантажень. Але це не характерно для небівололу, тому що він, на відміну від метопрололу, не порушує дилатацію прекапілярних судин скелетних м'язів [18], отож лікування цим β-блокатором не заводить повсякденній фізичній активності.

Існують дані про покращення еректильної функції на тлі терапії небівололом, найперше завдяки посиленню синтезу NO. У дослідженні Gur і співавт. [19] частота еректильної дисфункції становила 7,1% у групі метопрололу й лише 1,61% у групі небівололу. Схоже дослідження Aldemir і співавт. [20] виявило протекторний ефект небівололу: тоді як у групі метопрололу відбувалося погіршення еректильної функції, на тлі прийому небівололу пацієнти відзначали стабільність. Згідно з даними дослідження Fogari та співавт. (2001), карведилол зумовлює хронічне погіршення сексуальної активності, натомість валсартан не лише не погіршує, а й навіть може покращити її. Зазначені ефекти небівололу позитивно впливають на якість життя та рішення пацієнта продовжувати терапію.

Небіволол у комбінованій терапії

У 2017 році були оприлюднені нові дослідження небівололу в складі комбінацій з іншими антигіпертензивними препаратами. У дослідженні NENIS небіволол у комбінації з гідрохлортиазидом забезпечував контроль тиску, еквівалентний такому на тлі прийому комбінації ірбесартану

з гідрохлортиазидом, за результатами як офісних, так і домашніх вимірювань АТ у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною АГ [21].

Нещодавно комбінація небівололу з валсартаном продемонструвала відмінні результати в терапії АГ із відчутним адитивним ефектом компонентів на діастолічний і систолічний АТ. При цьому додавання небівололу до БРА не підвищувало частоту побічних явищ. На підставі результатів низки досліджень фіксована комбінація 5 мг небівололу з 80 мг валсартану була схвалена Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) й виведена на американський ринок [22, 23]. Отже, вибір небівололу для комбінованої терапії АГ визнаний раціональним завдяки високим показникам безпеки й ефективності щодо пропорційного зниження периферичного та центрального тиску.

Покращення ендотеліальної функції та прогнозу

Триває вивчення додаткових ефектів небівололу, зокрема вплив на ендотелій. За даними Duprez і співавт. [24], небіволол покращує еластичність артерій малого калібру в асимптомних пацієнтів із граничними показниками АТ. Такого ефекту не відзначалося в препараті порівняння – класичного β-блокатора атенололу, незважаючи на зіставний антигіпертензивний ефект. Автори дійшли висновку, що небіволол може бути ефективнішим для профілактики майбутніх серцево-судинних подій у пацієнтів із прегіпертензією. Diehl і співавт. [25] довели, що небіволол при тривалому лікуванні АГ покращує ендотеліальну функцію шляхом протидії ендотелін-1-зумовленій вазоконстрикції.

Ендотеліальна дисфункція є визнаним чинником у патогенезі есенціальної гіпертензії й інших серцево-судинних ускладнень. На відміну від інших β-блокаторів, антигіпертензивний ефект небівололу супроводжується впливом на ендотелій, еластичність судин і тромбогенез. Stauffer і співавт. [26] досліджували антитромботичні властивості небівололу й виявили, що постійна терапія небівололом, але не метопрололом, супроводжується підвищенням рівня тканинного активатора плазміногену (tPA) – ключового фактора фібринолізу тромбів. У низці ранніх досліджень [27-29] також було виявлено антитромботичні властивості небівололу, що пов'язували з вивільненням NO. Цей механізм потребує подальшого вивчення, оскільки може мати важливе значення в лікуванні пацієнтів з АГ на тлі ішемічної хвороби серця чи серцевої недостатності, котрі пожиттєво отримують політерапію з антитромботичними засобами. Так, у дослідженні Ignjatovic і співавт. (2015) пацієнти з ішемічною хворобою серця на подвійній антиагрегантній терапії, котрі використовували небіволол, мали значно нижчі рівні агрегації тромбоцитів, індукованої залишковою АДФ, порівняно з вихідним рівнем, аніж пацієнти, котрі використовували бісопролол.

З'являються докази того, що сприятливі ефекти небівололу реалізуються в покращення прогнозу пацієнтів. У ретроспективному дослідженні [30] протягом року вивчали катамнез понад 80 тис. пацієнтів із неускладненою АГ, які в умовах первинної практики приймали в режимі монотерапії різні β-блокатори. Було встановлено, що ризик госпіталізації із серцево-судинними подіями істотно нижчий при лікуванні небівололом порівняно з β-блокаторами без вазодилатуючих властивостей. Комбінована кінцева точка – госпіталізація з інфарктом, інсультом, стенокардією чи серцевою недостатністю – реєструвалася на 68% рідше в когорті небівололу порівняно з атенололом і вдвічі рідше порівняно з метопрололом.

Висновки

- В останніх настановах Європейського товариства кардіологів із лікування гіпертензії рекомендується вибір небівололу на підставі доказів більш сприятливих ефектів на цАТ, еластичність судин, ендотеліальну дисфункцію, а також покращеного профілю безпеки порівняно з класичними β-блокаторами.
- Переваги профілю переносимості небівололу особливо відчутні для пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як ЦД 2 типу, метаболічний синдром, а також для чоловіків.
- Ендотеліальні ефекти небівололу можуть трансформуватися в профілактику серцево-судинних подій.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Андрій Петренко



Інформація для спеціаліста в галузі охорони здоров'я про рецептурний лікарський засіб

Небілет®

небіволол

β-блокатор III генерації з вазодилатуючими властивостями¹

Скорочена інструкція для медичного застосування рецептурного лікарського засобу

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить небіволол (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг.

Показання: есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого ступеня або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.

Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату; печінкова недостатність або обмеження функції печінки; гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючої речовини (із позитивним інотропним ефектом/синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоарікулярної блокади, АВ-блокади II-III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна артеріальна гіпертензія – дорослим пацієнтам приймати 1 таблетку Небілету® (5 мг небівололу) на добу. Хронічна серцева недостатність – лікування хронічної серцевої недостатності повинно починатися з повільного титрування дози з 1,25 мг на добу до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. Особливості застосування. Містить лактозу. Не слід приймати хворим з непереносимістю галактози.

Побічні реакції: Часті (≥ 1/100 < 1/10) головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, запор, нудота, підвищена втомлюваність, набряки. Побічні реакції, що зустрічаються іноді (≥ 1/1000 < 1/100) та дуже рідко (≥ 1/10000) наведені в інструкції.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина

За детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, що затверджена наказом МОЗ України № 2181 від 26.11.2018.

1. Thomas Münzel, Tommaso Gori. Nebivolol – The Somewhat-Different β-Adrenergic Receptor Blocker. JACC. Vol. 54, No. 16, 2009: 1491-9.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89

UA, Neb. 04.2018, v1. Адвент.
Останнє оновлення: 30.11.2018.