

Н.М. Чихладзе, отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии РКНПК, г. Москва, РФ

Место небиволола — бета-адреноблокатора третьего поколения — в лечении больных артериальной гипертензией

Бета-адреноблокаторы (ББ) входят в состав основных пяти классов препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). ББ — неоднородная по своим фармакологическим свойствам группа лекарственных препаратов, которые различаются по липофильности, наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего и антиагрегантного эффектов.

Эффективность ББ в значительной мере определяется выраженностью селективности к β_1 -рецепторам и наличием дополнительных вазодилатирующих способностей.

Степень β_1 -селективности (кардиоселективности) ББ имеет важное клиническое значение: чем больше она выражена, тем незначительнее влияние ББ на эффекты катехоламинов, опосредуемые β_2 -адренорецепторами (вазодилатация, бронходилатация). β_1 -Селективные ББ в меньшей степени ухудшают метаболизм глюкозы и липидного спектра крови, чем неселективные ББ.

Наиболее выраженная β_1 -селективность у ББ третьего поколения небиволола. Небиволол — наиболее селективный из имеющихся в настоящее время ББ: его селективность к β_1 -адренорецепторам в 321 раз выше в сопоставлении с β_2 -адренорецепторами. При экспериментальном исследовании индекса β_1 -селективности ряда ББ установлено, что у небиволола этот показатель составил 1:360, у целипролола — 1:72, у метопролола — 1:25-20 и у атенолола 1:15-35.

Небиволол является высокоселективным липофильным ББ, без внутренней симпатомиметической активности, с наличием очень важных дополнительных свойств, а именно сосудорасширяющим действием, которое связано с влиянием на систему L-аргинин-оксид азота в эндотелии сосудов. Показано, что небиволол увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез нитрооксидсинтазы, что ведет к увеличению образования и высвобождения оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток. В активации небивололом системы L-аргинин-оксид азота участвуют несколько механизмов: через стимуляцию β_2 - или β_3 -адренорецепторов сосудов, через стимуляцию серотониновых рецепторов и через взаимодействие с процессами, опосредуемыми эстрогенными рецепторами.

Небиволол воздействует на NO путем опосредуемой эндотелием экспрессии NO, а также путем влияния на оксидативный стресс, что ведет к снижению деградации NO. Дисфункция эндотелия играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза, АГ и развития сосудистых осложнений. В клинической практике способность небиволола улучшать функцию эндотелия создает предпосылки для обеспечения дополнительного эффекта вазопротекции.

Двойной механизм действия небиволола продемонстрирован в исследовании Tzemos и соавт. при сопоставлении эффектов небиволола и атенолола у больных АГ. При равной степени снижения АД на фоне лечения обоими препаратами, терапия небивололом сопровождалась эффектом стимуляции эндотелиального NO и вазодилатацией, тогда как при терапии атенололом подобное действие не было выявлено. Пр продемонстрирована способность небиволола, благодаря коррекции образования NO, тормозить агрегацию тромбоцитов, пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток и повышать чувствительность клеток к инсулину. Эти свойства небиволола не связаны с его β -блокирующим действием и отличают его от других представителей этого класса препаратов.

В ряде клинических исследований показана способность небиволола эффективно контролировать АД на протяжении суток. При приеме 1 раз в день небиволол равномерно снижает АД на протяжении суток, не изменяя физиологического суточного ритма АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы. Через 24 ч после приема

небиволола сохраняется до 90% его антигипертензивной эффективности.

В исследованиях показано, что в отличие от ББ первого и второго поколения терапия небивололом не только достоверно снижает уровень систолического и диастолического АД, но приводит к снижению в крови уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы.

При сопоставимом с другими ББ антигипертензивном эффекте небиволол в силу особенностей своей гемодинамики оказывает дополнительное благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Так, в двойном слепом исследовании у больных с нелеченой АГ небиволол (5 мг/сут) и атенолол (100 мг/сут) достоверно снижали АД. Вместе с тем только небиволол, помимо снижения АД, статистически достоверно уменьшал ЧСС, периферическое сосудистое сопротивление и повышал ударный объем, приводя к небольшому увеличению сердечного выброса, тогда как на фоне терапии атенололом сердечный выброс уменьшался, а периферическое сосудистое сопротивление нарастало.

Возрастные аспекты лечения больных АГ — предмет особого интереса и внимания. АГ в старших возрастных группах — ведущий фактор развития нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, коронарной патологии, хронической почечной недостаточности. Учитывая, что дисфункция эндотелия — важный патогенетический механизм, приводящий к развитию АГ у пожилых, интерес представляет возможность применения небиволола как препарата, обладающего NO-опосредованными вазодилатирующими свойствами, у этой категории больных. Mazza и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования у 168 больных мягкой и умеренной АГ в возрасте 65 лет и старше. В двух параллельных группах оценивали результаты лечения небивололом (2,5-5 мг/сут) и амлодипином (5-10 мг/сут). Через 12 нед лечения по степени снижения диастолического АД в положении сидя различий в обеих группах не было. Степень снижения систолического АД через 4 и 8 нед лечения была более выражена в группе амлодипина. В ортостазе существенных различий между группами не было, но систолическое АД в большей мере снижалось через 8 нед в группе лечения амлодипином.

Небиволол эффективен у больных ИБС — антиангинальный и антиишемический эффект препарата представлен в ряде работ. Высокая кардиоселективность небиволола и наличие вазодилатирующей способности, связанной с модуляцией синтеза NO эндотелием и последующим снижением периферического сосудистого сопротивления, послужила основанием для анализа его влияния на клинические исходы у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) — исследование SENIORS. Это крупное международное (с участием 11 стран) рандомизированное двойное слепое исследование сравнения небиволола и плацебо у пожилых лиц (n=2128, возраст ≥ 70 лет). В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом ХСН или документированной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) $\leq 35\%$ в течение предшествующих 6 мес. Небиволол назначали в дозе 1,2510 мг (средняя доза 7,7 мг) на фоне стандартной терапии диуретиками и ингибиторами АПФ или блокаторами AT1-ангиотензиновых рецепторов. Длительность наблюдения составила в среднем 21 мес. Это исследование впервые продемонстрировало

благоприятное влияние небиволола на клинические исходы у наименее изученной категории пациентов — старше 70 лет. В связи с отсутствием убедительных сведений об эффективности ББ у пожилых больных с ХСН с сохраненной ФВ в рамках исследования SENIORS был предпринят более детальный анализ влияния небиволола на конечные исходы у пациентов со сниженной ФВ ($\leq 35\%$) и сохраненной ФВ ($> 35\%$).

Возможность применения небиволола у больных сахарным диабетом (СД) требует особого внимания и отдельного рассмотрения. АГ наблюдается у большинства больных СД 2 типа, эти пациенты составляют категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и цель их лечения не только достижение оптимального контроля АД, но и предотвращение развития тяжелых осложнений со стороны почек, сосудов и сердца. Длительное время применение ББ у больных СД было ограничено вследствие их неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Высокоселективные ББ третьего поколения, к числу которых относится небиволол, способны блокировать только β_1 -адренорецепторы и не проявлять антагонизма в отношении β_2 -адренорецепторов в поджелудочной железе, блокада этих рецепторов приводила ранее при использовании недостаточно селективных ББ к замедлению высвобождения инсулина и усугублению гипергликемии. При изучении патогенеза АГ у больных СД установлена важная роль дисфункции эндотелия в нарушении тонуса сосудов и развитии последующих атеросклеротических сосудистых изменений и связанных с ними осложнений. Наличие у небиволола дополнительных уникальных вазодилатирующих свойств и его ангиопротективная активность обосновывают возможность применения препарата у больных АГ, имеющих СД. Кроме того, небиволол проявляет метаболическую нейтральность и не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмены.

Некоторые, недостаточно селективные ББ, как и тиазидные диуретики, увеличивают риск развития СД у предрасположенных к нему больных. Поэтому не все препараты из класса ББ рекомендуются использовать для антигипертензивной терапии у больных с предрасположенностью к развитию СД.

Продemonстрирована высокая антигипертензивная эффективность небиволола у больных СД 2 типа в средней дозе 5 мг как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Примечательно, что применение небиволола позволило адекватно контролировать АД даже в случаях рефрактерности к предшествующей антигипертензивной терапии. Терапия небивололом улучшила профиль глюкозы, а также достоверно уменьшила уровень общего холестерина в крови. И пациентами, и врачами отмечена хорошая переносимость препарата, что повышало приверженность к лечению.

Небиволол, как сверхселективный β_1 -адреноблокатор, оказывает минимальное влияние на бронхи, сосуды и печень, а также на метаболизм глюкозы и липидов по сравнению с менее селективными препаратами, и по этой причине значительно лучше переносится при длительном применении, что было продемонстрировано в нескольких сравнительных исследованиях. Эти свойства небиволола расширяют возможности его применения, особенно у пожилых пациентов.

В старших возрастных группах нередко бывает трудно подобрать адекватную

антигипертензивную терапию с учетом сопутствующей патологии, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

У больных АГ и ХОБЛ прием небиволола эффективно контролировал АГ, наблюдалось увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации и достоверное снижение систолического АД в легочной артерии.

В двойном слепом рандомизированном исследовании сопоставили эффективность небиволола и метопролола у больных АГ с перемежающейся хромотой. В обеих группах отмечено в равной мере выраженное снижение АД и хорошая переносимость обоих препаратов на протяжении всего периода лечения — 1 год. Увеличение дистанции ходьбы достоверно возросло на 33,9% у больных, принимавших небиволол, и только на 16,6% — в группе сравнения.

Переносимость небиволола значительно лучше, чем других ББ. Такие наиболее частые побочные эффекты ББ, как слабость, сонливость, брадикардия, одышка, наблюдаются значительно реже у больных, получающих небиволол по сравнению с другими ББ, что объясняется как его высокой β_1 -селективностью, так и дополнительным сосудорасширяющим действием.

Среди побочных эффектов многих ББ при длительном их применении отмечено негативное влияние на сексуальную функцию у мужчин. В отличие от других ББ, терапия небивололом оказывает благоприятное влияние на эректильную функцию у больных АГ. Подобное преимущество небиволола вероятно связано с его вазодилатирующим эффектом, что способствует релаксации гладкомышечных элементов кавернозной ткани.

Хорошая переносимость небиволола способствует повышению приверженности к проводимой терапии, что было продемонстрировано в ретроспективном сравнительном анализе переносимости небиволола и других ББ (атенолола, метопролола, карведилола и некоторых других). Показано, что наибольшей приверженностью отличалась терапия небивололом.

Завершая обзор эффективности применения высокоселективного ББ небиволола при АГ, следует отметить, что этот препарат имеет ряд принципиальных отличий от других кардиоселективных ББ. Независимо от бета-блокирующей активности, уникальные свойства небиволола индуцировать синтез оксида азота в эндотелии сосудов, улучшать функцию эндотелия, делая его препаратом, способным оказывать вазопротекторное действие, определяющее благоприятный прогноз сердечно-сосудистых осложнений, связанных с АГ.

Небиволол в виде моно- или комбинированной терапии эффективно контролирует артериальное давление и может успешно применяться у больных АГ разного возраста с поражением органов-мишеней и наличием ассоциированных и сопутствующих заболеваний.

Особо следует отметить обоснованность применения небиволола в старших возрастных группах у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями, СД, хронической обструктивной болезнью легких. Антигипертензивная эффективность, хорошо изученный профиль безопасности, низкая частота возникновения побочных реакций и хорошая переносимость небиволола при длительном применении позволяет не только молодым, но и пациентам старше 50-60 лет избежать тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни.

Трудный пациент, октябрь 2013 г.
Статья напечатана в сокращении.

3