Небиволол в терапии пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующими заболеваниями

Более 50 лет β-адреноблокаторы занимают ведущие позиции в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией, включая артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца, нарушения ритма сердца и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). В настоящее время одной из актуальных проблем кардиологии является рациональное применение β-адреноблокаторов в комплексной терапии пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующими заболеваниями. При выборе тех или иных препаратов для конкретного больного приходится учитывать особенности клинической симптоматики, наличие сопутствующих заболеваний и другие индивидуальные характеристики пациента. Немаловажна и финансовая сторона вопроса, поскольку лекарственные средства, входящие в специфические схемы терапии, в которых нуждаются такие пациенты, зачастую являются очень дорогостоящими. Таким образом, оптимальный выбор препаратов и их сочетаний для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском в большинстве случаев представляет собой сложную задачу. Решение этой задачи может быть достигнуто при помощи небиволола – высокоселективного и в то же время доступного β-адреноблокатора с хорошим профилем переносимости.

Значительное влияние на прогноз болезни, развитие/отсутствие возможных осложнений, будущее самочувствие кардиологического пациента оказывает профиль его риска, под которым подразумевается прежде всего наличие поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний. Факторами кардиоваскулярного риска могут быть перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия, сердечная недостаточность, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, т.е. любые проявления атеросклероза или имевшиеся у данного пациента ранее осложнения АГ. Наличие сахарного диабета (СД) также отягощает прогноз и усложняет выбор терапии, пациенты с диабетом всегда имеют высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, даже при умеренном повышении уровня артериального давления (АД). Наличие факторов риска кардиоваскулярных заболеваний, известных как Фрамингемские критерии (пожилой возраст, курение, дислипидемия, отягощенная наследственность, абдоминальное ожирение), также отягощает прогноз и усложняет выбор оптимального β-адреноблокатора. Кроме того, наличие у пациента такого коморбидного состояния, как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), значительно сужает круг используемых препаратов, поскольку неселективные блокаторы β-адренорецепторов могут вызывать обструкцию дыхательных путей. Группы пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском и наличием сопутствующих заболеваний нуждаются в специфическом подходе к выбору оптимального β-адреноблокатора, что может потребовать значительных финансовых затрат. К сожалению, в такой ситуации перед врачом и пациентом часто стоит сложный выбор между очень дорогостоящей и более дешевой, но недостаточно эффективной и безопасной терапией.

Появление селективных и высокоселективных β-адреноблокаторов значительно расширило возможности этой группы препаратов в лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями и снизило риск развития ряда нежелательных эффектов, в частности бронхоспазма и увеличения периферического сосудистого сопротивления. Особый интерес среди препаратов группы β-адреноблокаторов представляет небиволол. Он является селективным блокатором β_1-адренорецепторов (показатель селективности составляет 40,7). При применении в терапевтических дозах данное лекарственное средство не влияет на α-адренорецепторы и не проявляет симпатомиметической активности. Вазодилататорный эффект небиволола реализуется посредством взаимодействия с эндотелиальным метаболическим путем L-аргинин/NO. Экспериментальные исследования, а также клинические испытания показали, что этот препарат индуцирует экспрессию NO-синтазы, а это, в свою очередь, приводит к продукции и высвобождению NO. Кроме того, дополнительное антиоксидантное действие, которым обладает небиволол, способствует уменьшению распада NO и закономерному повышению его биодоступности. Клеточные механизмы повышения биодоступности NO при приеме β-адреноблокаторов к настоящему времени не достаточно изучены и, согласно предложенным гипотезам, могут включать такие механизмы, как агонистическое воздействие на β_2-адренорецепторы, β_3-адренорецепторы, 5-HT1a-серотониновые рецепторы или взаимодействие с медиаторами эстрогеновых рецепторов. Важнейшей характеристикой небиволола, определяющей его благоприятное влияние на течение многих заболеваний, в том числе на прогрессирование ХСН, является способность модулировать функцию сосудистого эндотелия.

Таким образом, небиволол обладает рядом преимуществ перед другими β-блокаторами, что значительно расширяет возможности его применения у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском и сопутствующими заболеваниями. Основными преимуществами небиволола по сравнению с препаратами-аналогами являются:

- вазодилатационный эффект (W. McNeely et al., 1999; K. Anderson, 2003; Cosentino et al., 2003; A. Kuroedov et al., 2004; M.D. Moen et al., 2006);
- антиоксидантные свойства (Pasini et al., 2005);
- нейтральное или положительное влияние на углеводный и липидный обмен (Р.И. Усманов и соавт., 2000; Poirier et al., 2001);
- отсутствие негативного воздействия на эректильную функцию, свойственного другим β-блокаторам (Doumas et al., 2010; А.З. Акбаров и соавт., 2010).

Небиволол у пациентов с СД и метаболическим синдромом

Возможность применения небиволола у больных СД 2 типа требует отдельного рассмотрения. У большинства таких пациентов наблюдается АГ, они составляют категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, и целью их лечения является не только достижение оптимального контроля АД, но и предотвращение развития тяжелых осложнений со стороны почек, сосудов и сердца. Длительное время применение β-блокаторов у больных СД было ограничено вследствие их неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Высокоселективные β-блокаторы третьего поколения, к которым относится небиволол, способны блокировать только β_1-адренорецепторы и не проявлять антагонизма в отношении β_2-адренорецепторов в поджелудочной железе; ранее блокада этих рецепторов при использовании недостаточно селективных β-блокаторов приводила 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 ангиопротекторная активность обосновывают возможность применения препарата у кардиологических пациентов с СД. Кроме того, небиволол проявляет метаболическую нейтральность и не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

Продемонстрирована 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. В результате приема небиволола улучшился профиль глюкозы, а также достоверно снизился уровень общего холестерина в крови (L.M. Van Bortel, 2010).

Веским преимуществом использования небиволола у больных СД служит и отсутствие у данного лекарственного средства отрицательного воздействия на углеводный и липидный обмен – его влияние классифицируют как нейтральное или положительное. Анализ исследования SENIORS, в котором сравнивались эффекты небиволола и плацебо (длительность приема – 36 мес) у 2128 участников в возрасте старше 70 лет с диагностированной сердечной недостаточностью, показал отсутствие увеличения количества новых случаев СД, и даже отмечено уменьшение заболеваемости последним, которое, однако, не достигло уровня статистической значимости. Также не зафиксирована тенденция к изменению массы тела как у пациентов с СН, так и у участников, не страдающих данной патологией.

В работе Rizos и соавт. (2003) проводилась оценка изменения липидного профиля на фоне лечения атенололом и небивололом со статинами и без таковых. Атенолол обусловил повышение содержания триглицеридов в сыворотке крови на 16%, аполипопротеина А – на 30%, тогда как терапия небивололом, напротив, снижала данный параметр и способствовала увеличению концентрации ЛПВП, тогда как уровень глюкозы в плазме оставался стабильным. У пациентов с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе назначение небиволола может быть предпочтительным. Сходные данные получены и в ряде других исследований.

Небиволол у пациентов с ХОЗЛ

В отличие от неселективных блокаторов β-адренорецепторов, которые могут вызывать обструкцию дыхательных путей вследствие антагонистической активности по отношению к β_2-адренорецепторам, небиволол не влияет на проходимость дыхательных путей у пациентов с АГ и бронхиальной астмой или ХОЗЛ. У больных АГ спустя 12 нед приема небиволола пиковая скорость выдоха достоверно повышалась в сравнении с исходными значениями (458,9 vs 448,9 л/мин; $p<0,01$) (M. D. Moen and A. J. Wagstaff., 2006).

Присоединение небиволола к базисной терапии пациентов с гемодинамически стабильной ХСН, систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и сопутствующим ХОЗЛ I-II степени и дальнейший его прием в течение 3 мес сопровождались достоверным увеличением показателей фракции выброса ЛЖ и дистанции 6-минутной ходьбы. Улучшение результатов 6-минутного теста, являющегося интегральным показателем физического состояния пациентов как с ХСН, так и ХОЗЛ, представляется объективным доказательством отсутствия негативного влияния небиволола на клиническое течение ХОЗЛ. Продолжительная терапия небивололом у пациентов с ХСН, сочетающейся с ХОЗЛ I-II степени, в поддерживающей суточной дозе 7,3±0,43 мг не сопровождалась ухудшением функции внешнего дыхания, чему сопутствовало отсутствие значимой корреляционной зависимости между поддерживающей суточной дозой небиволола и величиной показателя $ОФВ_1$, отражающего выраженность бронхообструктивных нарушений. На фоне приема препарата не было отмечено усугубления клинических проявлений ХОЗЛ либо СН, а также появления клинических признаков ухудшения периферического кровотока (Л.Г. Воронков и соавт., 2010).

Фармакоэкономические аспекты

В 2005 г. Kaltwasser оценил экономические преимущества эффективной антигипертензивной терапии небивололом, основываясь на данных постмаркетингового наблюдательного испытания, выполненного в Германии в учреждениях системы здравоохранения (8682 пациента с умеренной АГ). Антигипертензивная эффективность 6-недельной терапии небивололом была экстраполирована на 10-летний период в аспекте уменьшения сердечно-сосудистого риска. На основании данных показателей (учитывались стоимость медицинского обслуживания и инвазивных кардиоваскулярных методик) выявлено уменьшение диастолического АД на 13,7 мм рт. ст., частота ответа на терапию (уровень диастолического АД <90 мм рт. ст.) составляла 70%, уровень систолического АД снизился на 25,1 мм рт. ст. В соответствии с Фрамингемской шкалой это позволило избежать 313 летальных исходов, 94 случаев развития ишемической болезни сердца, 150 инсультов. Уменьшение количества кардиоваскулярных событий среди включенных в испытание участников на 244 ассоциировалось с экономией от 250 тыс. до 2,5 млн евро и варьировало в зависимости от особенностей системы здравоохранения и стоимости необходимых медицинских вмешательств.

Важно также отметить, что в настоящее время на рынке Украины небиволол представлен в виде доступного генерического препарата производства компании «Сандоз». Стоимость лекарственного средства Небиволол Сандоз значительно ниже по сравнению с таковой оригинального препарата, что позволяет сократить затраты на терапию почти вдвое. Наличие на фармацевтическом рынке Небиволола Сандоз, соответствующего международным нормам безопасности и стандартам качества и имеющего при этом доступную стоимость, значительно расширяет терапевтические возможности.

Выводы

Небиволол имеет ряд существенных преимуществ перед другими препаратами группы β-адреноблокаторов – это прежде всего вазодилатирующие свойства небиволола, способность стимулировать синтез NO и удобный фармакокинетический профиль. Все это создает предпосылки для высокой эффективности препарата, его хорошей переносимости и высокой приверженности больных к лечению небивололом. Наиболее интересными эффектами препарата являются способность влиять на функцию эндотелия, усиливать синтез NO, что создает условия для органопротекции. Следует отметить обоснованность применения небиволола у пациентов старших возрастных групп, с ХСН, метаболическими нарушениями, СД и ХОЗЛ. Не менее важным преимуществом препарата является его доступная стоимость. С учетом всех вышеперечисленных аспектов данный препарат можно считать оптимальным β-адреноблокатором для терапии пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующими заболеваниями.

Подготовил ***Игорь Кравченко***