

Небиволол в лечении эссенциальной артериальной гипертензии: свойства, особенности, преимущества

Небиволол – эффективный β_1 -адреноблокатор, обладающий дополнительным сосудорасширяющим действием, которое реализуется за счет модуляции высвобождения эндотелийзависимого фактора релаксации (оксида азота). Применение небиволола 1 р/сут обеспечивает дозозависимый антигипертензивный эффект (рекомендуемая суточная доза – 5 мг).

Согласно данным L. Stoleru и соавт. (1993), в отличие от классических β -блокаторов препарат способствует быстрому снижению общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления (АД) и улучшает функции миокарда (систолическую и диастолическую).

Свойства:

- представляет собой рацемат, состоящий из 2 энантиомеров: SRRR (D-небиволол) и RSSS (L-небиволол);
- D-энантиомер выступает конкурентным и селективным блокатором β_1 -адренорецепторов;
- L-энантиомер обладает мягкими вазодилатирующими свойствами за счет метаболического взаимодействия с L-аргинином / оксидом азота.

Эффективность использования данного средства в терапии АГ была доказана в ряде работ – как масштабных испытаний, так и мини-исследований. В частности, в испытании под руководством российских ученых Ю.Б. Белоусова и соавт., включавшем 90 пациентов с различными формами эссенциальной АГ (возраст участников варьировал от 37 до 66 лет), препарат назначался в начальной дозе 5 мг 1 р/сут в утреннее время (больным старше 60 лет – 2,5 мг/сут); в случае необходимости усиления гипотензивного эффекта дозу небиволола увеличивали либо сочетали данный препарат с гидрохлортиазидом 12,2-25 мг/сут. Курс терапии составил 24 нед. Небиволол обеспечивал достоверное снижение среднесуточного и средненочного уровней АД, нормализацию нагрузки давлением в дневное и ночное время, что способствует реализации органопротекторного эффекта; на фоне терапии указанным лекарственным средством отмечались обратное развитие гипертрофии левого желудочка, положительное влияние на сердечный ритм в случае нарушения последнего. Кроме того, не зафиксировано характерных для данного класса препаратов эпизодов ортостатических реакций, терапия не вызывала уменьшения фракции выброса. Прием небиволола 5 мг ассоциировался с нормализацией АД у большинства (73,6%) пациентов с мягкой АГ, при умеренной АГ для достижения этой цели потребовалось добавление в схему лечения гидрохлортиазидом (26,4% больных). Переносимость небиволола расценена как хорошая.

В выполненных ранее работах было показано, что применение небиволола в дозе 5 мг/сут сопоставимо по эффективности с лечением ателололом 50 мг, метопрололом 100 мг 2 р/сут, пролонгированной формой нифедипина 20 мг 2 р/сут, анлаприлом 10 мг (W. McNeely et al., 1999); вместе с тем отмечена лучшая переносимость небиволола.

Особенности:

- в качестве монотерапии небиволол эффективен у 70-80% пациентов с АГ I-II ст. (В.И. Метелица, 2005);
- корреляция эффективности с полом и возрастом больных не отмечена (В.И. Метелица, 2005);
- используется независимо от приема пищи*;
- в случае необходимости рекомендуемую дозу можно увеличить до 10 мг или сочетать с антагонистами кальция или тиазидными диуретиками*;
- усиление гипотензивного эффекта наблюдается при совместном приеме с гидрохлортиазидом 12,5-25 мг*;
- наличие выраженных органопротекторных эффектов (А.Г. Евдокимова, 2008);
- метаболическая нейтральность (Poirier et al., 2001).

Влияние на центральное АД и жесткость артерий

Результаты ряда последних работ, в том числе Strong Heart Study, свидетельствуют о преимуществах определения центрального пульсового давления над пульсовым давлением на плечевой артерии в качестве предиктора возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов группы высокого риска. Повышение уровня центрального АД – более жесткий предиктор поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистой смерти, чем давление на плечевой артерии (Williams et al., 2006); увеличение скорости распространения пульсовой волны (артериальной жесткости) ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, воспалением, атеросклерозом, кальцинозом и относится к независимым факторам риска коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти (Wang et al., 2009).

Доказано снижающее влияние на центральное АД для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов кальция. На более выраженную в сравнении с ателололом способность небиволола

снижать центральное АД указывают Dhakam и соавт. (2008). В этой связи особое значение приобретают эксперименты, направленные на оценку эффективности небиволола, который признан одним из наиболее действенных и разнонаправленных представителей класса β -блокаторов.

Результаты сравнительного исследования влияния небиволола и биспролола на центральное АД и эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной АГ, проведенного группой украинских специалистов под руководством Ю.Н. Сиренко (2013), свидетельствуют о высокой эффективности указанных препаратов. И биспролол, и небиволол (при недостижении конечных точек на фоне монотерапии дополнительно назначали гидрохлортиазид) достоверно снижали офисное систолическое и диастолическое АД, центральное систолическое АД (в обоих случаях небиволол – более значимо; в частности, различие в уровне центрального систолического АД составило 8,8 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Кроме того, небиволол продемонстрировал преимущества и в отношении улучшения эластических свойств артерий: снижение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа на фоне терапии указанным препаратом было достоверным и оценивалось в 1,61 м/с (соответствующий показатель при приеме биспролола – 1 м/с; различия недостоверны).

Полученные данные позволяют предположить более значимое снижение сердечно-сосудистого риска в группе больных, получавших небиволол.

Влияние препарата на эректильную функцию

Неоднозначными моментами, требующими взвешенного подхода клинициста, являются сочетание АГ и эректильной дисфункции (ЭД), способной ухудшать течение основного заболевания, а также непосредственная провоцирующая роль лекарственных средств в возникновении расстройств половой сферы.

Диуретики, β -блокаторы предшествующих поколений (так называемые традиционные, например пропранолол, атенолол, карведилол) усугубляют свойственные ЭД нарушения; антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, напротив, оказывают нейтральное или положительное влияние (M. Safar, 2010; Tomlinson et al., 2011).

Небиволол считается оптимальным выбором среди β -блокаторов для лечения молодых пациентов с АГ, желающих сохранить эректильную функцию: в соответствии с результатами испытания DELTA, опубликованными в 2010 г., наиболее часто ЭД развивалась у получавших карведилол, реже всего – у использовавших небиволол (отношение шансов 0,27; 95% ДИ 0,09-0,78; $p = 0,02$). В случаях, когда нарушения половой сферы на фоне терапии последним все-таки возникали, их течение, как правило, расценивалось как легкое. Данный факт нашел отражение в европейских рекомендациях по лечению АГ.

Эксперты уточняют: помимо непрямого благоприятного воздействия на половую функцию (уменьшение риска развития ЭД посредством нормализации АД за счет снижения минутного объема кровотока и уменьшения общего периферического сопротивления), небиволол, вероятно, обладает прямым (не связанным с нивелированием АГ) действием, направленным на устранение ЭД. Высказываются предположения об активации β_2 -адренорецепторов кавернозных тел полового члена и образовании сульфида водорода (аналога оксида азота), расслабляющего гладкую мускулатуру кавернозных тел и способствующего формированию эрекции).

Небиволол угнетает активацию ряда генов, вовлеченных в воспалительные процессы, механизмы окислительного стресса и пролиферации гладкомышечных клеток. Подобный антипролиферативный эффект положительно образом сказывается на ремоделировании структуры сосудистой стенки, в том числе и кавернозной ткани, что играет важную роль в минимизации риска развития ЭД при сердечно-сосудистой патологии.

Следует отметить, что особой группой риска в отношении ЭД являются пациенты с сахарным диабетом (СД); у них вероятность развития указанного состояния в 3 раза превышает соответствующий показатель для общей популяции. Согласно С.Ю. Калиниченко и соавт. (1999), ЭД развивается у 40% больных СД.

Цель работы А.З. Акбарова и соавт. (2010) состояла в изучении воздействия небиволола на эректильную функцию у 20 мужчин (возраст – от 27 до 61 года), страдающих АГ и СД. Препарат использовался по следующей схеме: 2,5 мг/сут однократно с последующей коррекцией в соответствии с показателями АД. Согласно полученным данным улучшение эректильной функции отмечалось у 50% участников, увеличение показателя по международному индексу эректильной функции составило

более 1 балла (6%; $p < 0,01$). Благотворное действие небиволола авторы объясняют стимулирующим эффектом в отношении выработки оксида азота.

Метаболические эффекты небиволола

Веським преимуществом использования небиволола у больных СД служит и отсутствие у данного средства отрицательного воздействия на углеводный и липидный обмен – его влияние классифицируют как нейтральное или положительное.

Анализ испытания SENIORS, сравнивавшего эффекты небиволола курсом 36 мес и плацебо у 2128 участников старше 70 лет с диагностированной сердечной недостаточностью, показал отсутствие роста количества новых случаев СД, наоборот, отмечено уменьшение заболеваемости последним, которое, однако, не достигло уровня статистической значимости. Также не зафиксировано тенденции к изменению массы тела как у пациентов с СН, так и у участников, не страдающих данной патологией.

В работе Rizos и соавт. (2003) оценивали изменения липидного профиля на фоне лечения ателололом и небивололом со статинами и без таковых. Ателолол обусловил повышение содержания триглицеридов в сыворотке крови на 16%, ApoA – на 30%, тогда как терапия небивололом, напротив, снижала данный параметр и способствовала увеличению концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности; 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 испытаний.

Преимущества небиволола в сравнении с препаратами-аналогами:

- 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 (Pisini 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).

Фармакоэкономические аспекты

В 2005 г. Kaltwasser оценил экономические преимущества эффективной антигипертензивной терапии небивололом с позиции учреждений системы здравоохранения, основываясь на данных постмаркетингового наблюдательного испытания, выполненного в Германии (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 ответивших на терапию (уровень диастолического АД < 90 мм рт. ст.) равнялась 70%, систолическое АД уменьшилось на 25,1 мм рт. ст. В соответствии с Фраммингемской шкалой это позволило избежать 313 летальных исходов, 94 случаев ишемической болезни сердца, 150 инсультов. Уменьшение числа 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.

Эксперты сделали вывод об экономической выгоде лечения небивололом пациентов с умеренной АГ ввиду возможности снижения стоимости долгосрочной терапии этой патологии.

В последнее время уникальный селективный β -блокатор небиволол привлекает все большее внимание исследователей. Препарат имеет ряд принципиальных отличий от традиционных представителей этой группы средств и может успешно применяться в тех клинических ситуациях, когда целесообразность назначения других β -блокаторов представляется сомнительной.

В 2013 г. на украинском фармацевтическом рынке был представлен препарат Небитренд (активная субстанция – небиволол) производства компании Teva. Селективный β -блокатор III поколения небиволол доступен в виде таблеток 5 мг № 28 и № 30 рекомендуется к использованию для лечения эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (СН) как дополнение к стандартной терапии в популяции старше 70 лет.

Наличие на фармацевтическом рынке препарата Небитренд (Teva), соответствующего международным нормам безопасности и стандартам качества и имеющего при этом доступную стоимость, расширяет арсенал врачей и предоставляет украинским пациентам новые возможности в лечении эссенциальной АГ.

Подготовила Ольга Радучич

* Информация из инструкции по медицинскому применению препарата Небитренд (Teva).