

## Роль вазодилатирующих $\beta$ -адреноблокаторов в терапии пациентов с осложненной гипертензией: фокус на небиволол

Т.Д. Жиль

Отделение медицины, медицинская школа Университета Тулана, Новый Орлеан, США

### The role of vasodilating $\beta$ -blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol

T.D. Giles

Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, USA

Несмотря на доказанную эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) в снижении риска заболеваемости и смертности, их применение у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией остается ограниченным. Недостаточно частое назначение  $\beta$ -АБ может быть связано с опасениями, основанными на плохой переносимости старых представителей этого класса препаратов.  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами, такие как карведилол и небиволол, обладают лучшей переносимостью и не вызывают неблагоприятные метаболические эффекты, в отличие от традиционных  $\beta$ -АБ. Поскольку эндотелиальная дисфункция как ведущая патофизиологическая характеристика артериальной гипертензии (АГ) сильнее выражена в клинических популяциях, плохо реагирующих на терапию АГ (например, у пожилых и пациентов афро-американского происхождения), вазодилатирующие  $\beta$ -АБ могут стать наиболее показанными препаратами при лечении таких больных.

**Ключевые слова:** афро-американцы,  $\beta$ -адреноблокаторы, эффективность, гипертензия, переносимость, вазодилатирующие  $\beta$ -адреноблокаторы.

Despite their proven mortality and morbidity outcomes benefits,  $\beta$ -blockers remain substantially underused in patients with cardiac conditions. Reluctance to prescribe  $\beta$ -blockers may be owing to concerns about tolerability with the traditional drugs in this class.  $\beta$ -blockers with vasodilatory properties, such as carvedilol and nebivolol, may overcome the tolerability and metabolic issues associated with traditional  $\beta$ -blockers. Because endothelial dysfunction, the pathophysiologic hallmark of hypertension, may be heightened in populations with difficult-to-treat hypertension (e.g., elderly patients, African American patients), a vasodilating  $\beta$ -blocker may be a particularly appropriate choice for these patient groups.

**Key words:** African Americans,  $\beta$ -blockers, efficacy, hypertension, tolerability, vasodilating  $\beta$ -blockers.

Несмотря на доказанную эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) в снижении риска заболеваемости и смертности, их применение у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией остается ограниченным [1]. Недостаточно частое назначение  $\beta$ -АБ может быть обусловлено опасениями, основанными на плохой переносимости старых представителей этого класса препаратов, прием которых нередко сопровождается такими побочными эффектами, как депрессия, утомляемость и сексуальная дисфункция у мужчин [2,3]. Этим можно объяснить высокую частоту прекращения приема  $\beta$ -АБ при лечении артериальной гипертензии (АГ) [4].  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами обладают лучшей переносимостью и не вызывают неблагоприятные метаболические эффекты, в отличие от традиционных  $\beta$ -АБ [5,6]. Поскольку эндотелиальная дисфункция

(ЭД) как ведущая патофизиологическая характеристика АГ сильнее выражена в клинических популяциях, плохо реагирует на терапию АГ (например, у пожилых лиц [7-10] и пациентов афро-американского происхождения [11,12]), вазодилатирующие  $\beta$ -АБ могут стать наиболее показанными препаратами при лечении таких больных. Одним из  $\beta$ -АБ с вазодилатирующей активностью является небиволол, отличающийся высокой  $\beta_1$ -селективностью и способностью усиливать эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) за счет механизма L-аргинин — оксид азота (NO) [5,6]. В этой статье более подробно рассматриваются упомянутые выше аспекты терапии вазодилатирующими  $\beta$ -АБ. Статья Taylor AA, et al 2010 посвящена применению  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [13].

[\*Адаптированный перевод из журнала *The American Journal of Medicine* (2010) 123, S16-S20].

## Недостатки терапии β-АБ без вазодилатирующей активности при осложненной АГ

Согласно данным клинических испытаний и результатам обобщенных анализов, традиционные β-АБ менее эффективны при лечении АГ у пациентов афро-американского происхождения и пожилых больных [14-17]. В одном из крупных мета-анализов было продемонстрировано, что у пожилых лиц с АГ традиционные β-АБ, в отличие от диуретиков, не снижают риск смерти от любых причин либо сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также риск ишемической болезни сердца (ИБС) (рисунок 1) [17]. По мнению авторов, подобные результаты были обусловлены низкой эффективностью β-АБ; в частности, контроля артериального давления (АД) удалось добиться у ≤33 % больных, получавших β-АБ, по сравнению с 66 %, пациентов, принимавших диуретики, и плохой их переносимостью, например, в крупном исследовании MRC (Medical Research Council) частота досрочного прекращения терапии из-за побочных эффектов (ПЭ) была вдвое выше в группе β-АБ, чем в группе диуретиков [17]. В недавно выполненное исследование LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) вошли 9193 пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), в возрасте 55-80 лет (средний возраст — 67). Согласно результатам этого исследования, лозартан снижал заболеваемость и смертность от ССЗ в большей степени, чем ателолол, несмотря на сопоставимое снижение уровней АД в плечевой артерии (ПА) [16]. Возможные причины меньшей эффективности традиционных β-АБ у пожилых больных включают в себя отрицательное влияние на показатели гемодинамики: дальнейшее снижение сердечно-го выброса (СВ) и повышение периферического сосудистого сопротивления (ПСС), а также минимальное воздействие на уровень центрального АД (цАД) — важного гемодинамического параметра в условиях снижения податливости сосудистой стенки [17].

По сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов (АГП), низкие начальные дозы β-АБ и антагонистов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) менее эффективны при монотерапии АГ у пациентов афро-американского происхождения [18]. У этих больных достоверно реже удается достичь уровня диастолического АД (ДАД) <95 мм рт. ст. при долгосрочной монотерапии β-АБ, чем у белых пациентов [19]. Для пожилых афро-американцев с АГ особенно характерна плохая реакция АД на лечение [20,21]. В связи с этим, монотерапия β-АБ реже назначается больным афро-американского происхождения, несмотря на доказанную эффективность и кардиопротективное действие этих препаратов в других клинических популяциях [22,23].

Остается открытым вопрос о существовании не зависящих от степени снижения АД в ПА различий между традиционными β-АБ и другими классами АГП в отношении влияния на конечные точки у пациентов афро-американского происхождения [24]. Согласно результатам апостериорного (post hoc) анализа результатов исследования LIFE, для лозартана, по сравнению с ателололом, отмечалась тенденция к повышению частоты регистрации комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки. В то же время, в исследовании

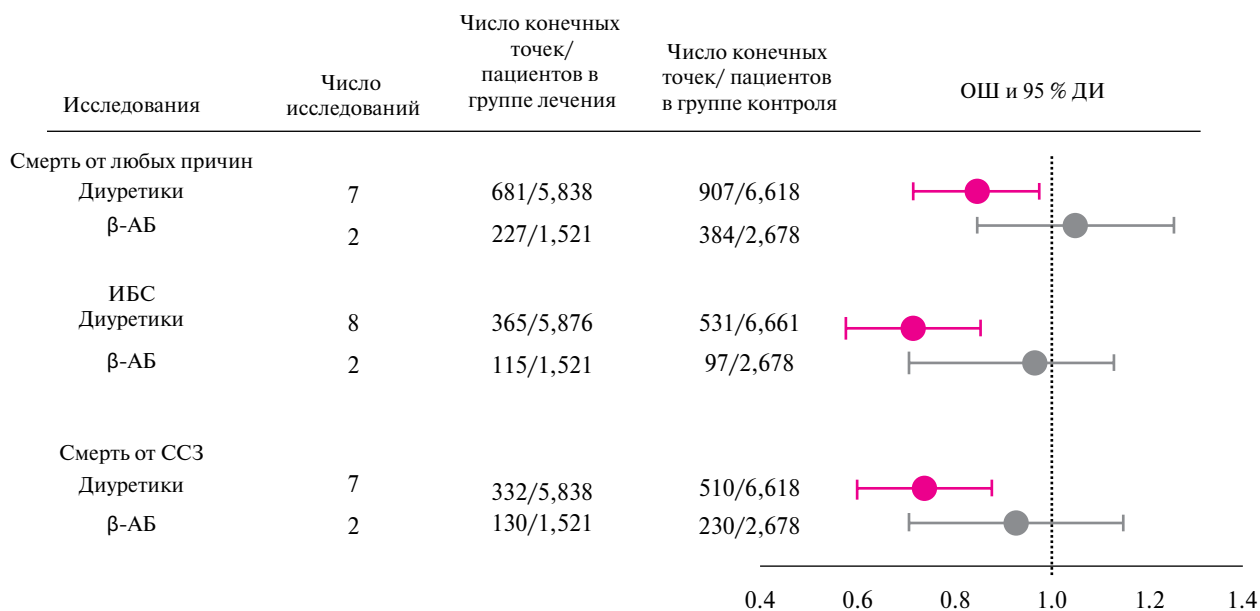
AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), куда вошли афро-американцы с АГ и патологией почек без протеинурии, большее снижение частоты почечных осложнений наблюдалось при приеме антагонистов РАС, по сравнению с терапией метопрололом, несмотря на одинаковое снижение уровней АД в ПА [24,25].

## Возможности вазодилатирующих β-АБ у больных АГ, плохо реагирующих на терапию: фокус на небиволол

### Больные афро-американского происхождения

У афро-американцев с АГ ЭД выражена особенно сильно [26]. По сравнению с белыми больными [11,27,28], у пациентов афро-американского происхождения отмечается снижение реакции ПА как на усиление высвобождения эндотелиального NO, так и на введение прямых доноров NO, что проявляется в достоверном нарушении постгиперемической поток-зависимой вазодилатации [11]. При сравнении культур клеток пупочной вены, полученных от лиц афро-американского и европейского происхождения, стимуляция ионофором кальция приводила к более медленному высвобождению NO и существенно более быстрому высвобождению супероксида (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) у афро-американцев [11]. Предварительная обработка клеток небивололом, но не ателололом, сопровождалась восстановлением уровней NO в клетках афро-американских доноров, с достижением значений, характерных для белых доноров [11].

Характер гемодинамических нарушений у афро-американских пациентов с АГ позволяет предположить, что вазодилатирующие β-АБ могут быть наиболее эффективны у этой группы больных. По сравнению с белыми пациентами, у больных афро-американского происхождения отмечается усиленная реакция АД на лабораторные стрессоры, а также повышение ПСС без существенного увеличения СВ [29]. Известно, что у афро-американцев с АГ, независимо от уровня АД, регистрируются более низкие показатели СВ, чем у больных иной этнической принадлежности [30]. Таким образом, у пациентов афро-американского происхождения вазодилатирующие АГП, которые снижают ПСС и поддерживают СВ (например, небиволол), могут способствовать сохранению адекватной перфузии органов и тканей более эффективно, чем традиционные β-АБ, повышающие ПСС и снижающие СВ (например, ателолол) [30,31]. В плацебо-контролируемом, рандомизированном, многоцентровом, клиническом исследовании антигипертензивная эффективность и безопасность небиволола (2,5, 5, 10, 20 или 40 мг, один раз в сут.) изучалась у 300 афро-американцев с АГ [32]. Через 12 нед. монотерапии небиволол в дозе ≥ 5 мг/сут. достоверно снижал уровень измеренного в положении сидя ДАД, по сравнению с плацебо ( $p \leq 0,004$ ). Кроме того, небиволол в дозах ≥10 мг достоверно снижал уровень систолического АД (САД) ( $p \leq 0,044$ ), по сравнению с плацебо. На рисунке 2 представлены данные для терапии небивололом в дозах, наиболее часто используемых в клинической практике: 5 мг/сут., 10 мг/сут. и 20 мг/сут. [32]. Частота реакции АД на лечение (измеренное в положении сидя ДАД ≤90 мм рт.ст. по окончании исследования, либо снижение исходного уровня давления на ≥10 мм рт.ст.) составляла 57-64 % при приеме небиволола в дозах 5, 10 и 20 мг/сут., по сравнению



Примечание: ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Рис. 1 Мета-анализ, сравнивающий частоту конечных точек при приеме традиционных β-АБ и диуретиков у пожилых пациентов с АГ [17].

с 27 % на фоне приема плацебо [32]. По мнению авторов, вазодилатирующие свойства небиволола могут объяснить его эффективность у афро-американских пациентов [32]. Вплоть до настоящего времени, отсутствуют исследования, напрямую сравнивающие антигипертензивную эффективность небиволола с таковой для карведилола или лабеталолола при лечении афро-американцев с АГ.

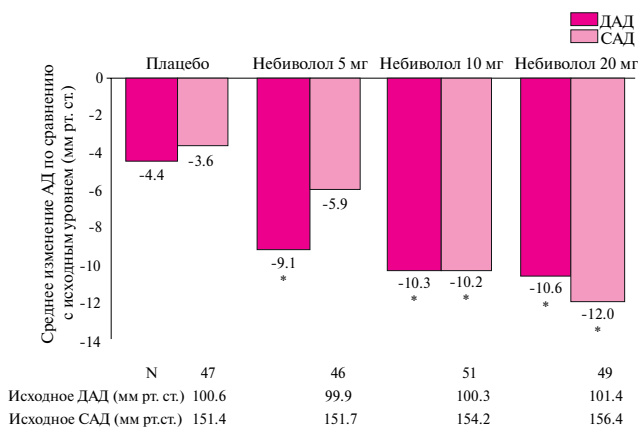
**Пожилые больные**

Сопровождающая процесс старения ЭД, по-видимому, играет важную роль в прогрессировании сосудистого ремоделирования, характерного для пожилых больных АГ [8,10]. Это, в свою очередь, приводит к повышению жесткости крупных артерий и усилению отражения пульсовой волны (ПВ) по направлению к сердцу, что проявляется в типичном повышении САД и пульсового АД (ПАД) [9]. Хорошо известно, что нитраты обладают способностью уменьшать отражение ПВ. По данным ранее выполненных исследований, вазодилатирующие β-АБ могут более эффективно, чем атенолол, снижать цАД, за счет уменьшения отражения ПВ. В связи с этим, было высказано предположение о наличии аналогичных благоприятных свойств у небиволола [33]. Согласно полученным *in vivo* экспериментальным данным, местное, внутриа­риальное введение небиволола в сосуды задней конечности у овец сопровождалось снижением скорости ПВ (СПВ) — важного показателя эластичности артерий. Атенолол аналогичным действием не обладал, несмотря на сопоставимые эффекты обоих препаратов в отношении среднего АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [34].

Недавно были опубликованы результаты небольшого (n=16), рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования у ранее не лечившихся пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) с изолированной систолической АГ. Через 5 нед. терапии небивололом (5 мг/сут.) либо атенололом (50 мг/сут.) в обеих группах наблюдалось сходное снижение уровней АД в ПА (корректированных с учетом эффекта плацебо) и СПВ. Тем не менее, в группе

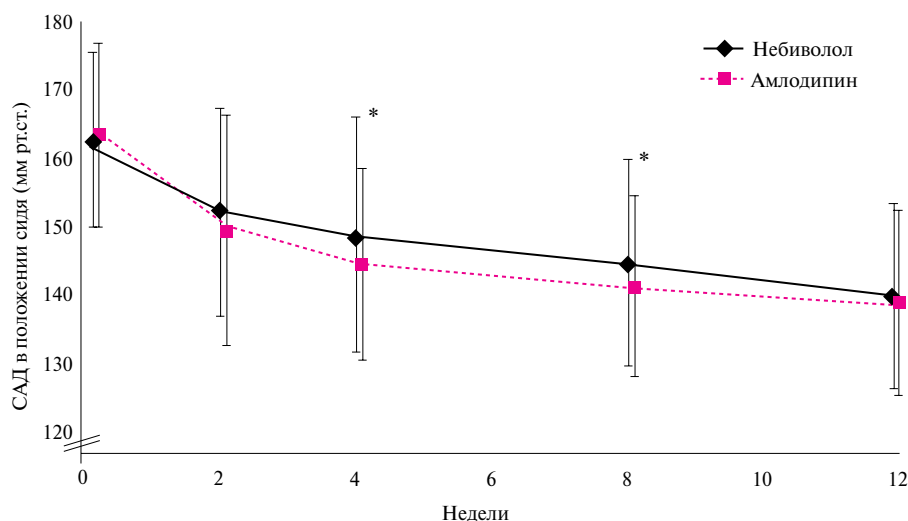
небиволола, по сравнению с группой атенолола, отмечалось меньшее снижение ЧСС (-19±2 vs -23±2 уд/мин; p<0,01); менее выраженное повышение индекса аугментации (ИА) — комплексного показателя отражения ПВ и жесткости артерий (+6±1 vs +10±1 %; p=0,04), а также достоверно более низкий уровень аортального пульсового давления (50±2 vs 54±2 мм рт.ст., p=0,02); все величины скорректированы с учетом эффекта плацебо. Небиволол в меньшей степени влиял на ИА, независимо от степени снижения ЧСС, которое наблюдалось в обеих группах терапии. Было высказано предположение, что отражение ПВ было менее выраженным при терапии небивололом, в связи с NO-обусловленной дилатацией мелких артерий и лучшим импедансным соответствием между мелкими артериями и артериолами [33].

Терапия небивололом также ассоциируется с низким риском ортостатической гипотензии у пациентов как



Примечание: \* p<0,05 по сравнению с плацебо.

Рис. 2 Антигипертензивная эффективность небиволола у пациентов афро-американского происхождения. Представлены данные для наиболее часто и используемых в клинической практике доз небиволола (5, 10 и 20 мг/сут) и плацебо (n=193) [32].



Примечание: \*  $p < 0,05$  для сравнения между группами лечения.

Рис. 3 Динамика уровней САД, измеренного в положении сидя, на фоне терапии небивололом и амлодипином: анализ результатов в группах рандомизации. В анализ вошли данные пациентов, строго соблюдавших протокол исследования и выполнивших фазу двойной слепой терапии ( $n=136$ ) [37].

относительно молодого, так и пожилого ( $>65$  лет) возрастов [35,36]. Это можно объяснить отсутствием влияния небиволола на  $\alpha$ -адренорецепторы.

В двух крупных клинических исследованиях была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость небиволола у пожилых больных. В многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах, с использованием активного контроля, были включены 168 пациентов в возрасте 65-89 лет с мягкой и умеренной АГ. Терапия небивололом (от 2,5 до 5 мг/сут.;  $n=81$ ) и амлодипином (от 5 до 10 мг/сут.;  $n=87$ ) в течение 12 нед. сопровождалась сопоставимым снижением АД (рисунок 3) [37]. В то же время, общая частота ПЭ была достоверно выше в группе амлодипина, чем в группе небиволола ( $p < 0,05$ ), преимущественно из-за более высокой частоты развития головной боли (7 % vs 5 %) и периферических отеков нижних конечностей (12 % vs 0 %, соответственно) [37]. Безопасность и эффективность небиволола была также продемонстрирована у пожилых лиц ( $\geq 70$  лет) с сер-

дечной недостаточностью, несмотря на то, что у значительного числа пациентов фракция выброса была  $\leq 0,35$ , и риск сердечно-сосудистых осложнений был особенно высоким [38].

## Заключение

Эффективность вазодилатирующего  $\beta$ -АБ небиволола была продемонстрирована у пациентов афроамериканского происхождения и пожилых больных АГ. Антигипертензивная эффективность небиволола в различных клинических группах можно объяснить его NO-обусловленным вазодилатирующим действием, которое, в свою очередь, приводит к благоприятным гемодинамическим эффектам в отношении ПСС, СВ и цАД. Безопасность и хорошая переносимость вазодилатирующих  $\beta$ -АБ также свидетельствуют в пользу их применения у пожилых больных, афроамериканцев с АГ, пациентов с сопутствующими заболеваниями, лиц с нарушениями эластичности артерий крупного и мелкого калибров, а также больных, требующих комплексной антигипертензивной терапии.

## Литература

1. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of  $\beta$ -blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1998; 280: 623-9.
2. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al.  $\beta$ -Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288: 351-7.
3. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. Am J Hypertens 1998; 11: 1244-7.
4. Elliott WJ, Meyer PM. One-year discontinuation rates of antihypertensive drugs in clinical practice: a network meta-analysis. J Clin Hypertens 2007; 9(suppl A): A210.
5. Weber MA. The role of new  $\beta$ -blockers in treating cardiovascular disease. Am J Hypertens 2005; 18(pt 2): 169S-76.
6. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. Curr Hypertens Rep 2007; 9: 269-77.
7. Bermúdez V, Bermúdez F, Acosta G, et al. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction: from nitric oxide synthesis to ADMA inhibition. Am J Ther 2008; 15: 326-33.
8. Duprez DA. Systolic hypertension in the elderly: addressing an unmet need. Am J Med 2008; 121: 179-84.
9. Wallace SML, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. Hypertension 2007; 50: 228-33.
10. Gates PE, Boucher ML, Silver AE, et al. Impaired flow-mediated dilation with age is not explained by L-arginine bioavailability or endothelial asymmetric dimethylarginine protein expression. J Appl Physiol 2007; 102: 63-71.
11. Campia U, Choucair WK, Bryant MB, et al. Reduced endothelium-dependent and -independent dilation of conductance arteries in African Americans. JACC 2002; 40: 754-60.

12. Kahn DF, Duffy SJ, Tomasiam D, et al. Effects of black race on forearm resistance vessel function. *Hypertension* 2002; 40: 195-201.
13. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating  $\beta$ -blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med* 2010;123[suppl]: S21-6.
14. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *JACC* 2003; 41: 1529-38.
15. Prisant LM, Mensah GA. Use of  $\beta$ -adrenergic receptor blockers in blacks. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 867-73.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
17. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are  $\beta$ -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
18. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al, for the Hypertension in African Americans Working Group. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society of Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med* 2003; 163: 525-41.
19. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, et al. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 825-31.
20. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, et al. Age-race subgroup compared with renin profile as predictors of blood pressure response to antihypertensive therapy. *JAMA* 1998; 280: 1168-72.
21. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-21.
22. Sheats N, Lin Y, Zhao W, Cheek DE, Lackland DT, Egan BM. Prevalence, treatment, and control of hypertension among African Americans and Caucasians at primary care sites for medically underserved patients. *Ethn Dis* 2005; 15: 25-32.
23. Rehman SU, Hutchison FN, Hendrix K, et al. Ethnic differences in blood pressure control among men at Veterans Affairs clinics and other health care sites. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1041-7.
24. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertension drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 614-27.
25. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
26. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795-801.
27. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III, Panza JA. Racial differences in nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in the forearm circulation. *Hypertension*. 1998; 31: 1235-9.
28. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III, Panza JA. Attenuation of cyclic nucleotide-mediated smooth muscle relaxation in blacks as a cause of racial differences in vasodilator function. *Circulation* 1999; 99: 90-5.
29. Lang CC, Stein CM, He HB, et al. Blunted blood pressure response to central sympathoinhibition in normotensive blacks: increased importance of nonsympathetic factors in blood pressure maintenance in blacks. *Hypertension* 1997; 30: 157-62.
30. Saunders E, Weir MR, Kong BW, et al. A comparison of the efficacy and safety of a  $\beta$ -blocker, a calcium channel blocker, and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1707-13.
31. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects of systolic and diastolic left ventricular function on nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344-8.
32. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 866-75.
33. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351-6.
34. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305-10.
35. Cleophas TJ, Grabowsky I, Niemeyer MG, et al, for the Nebivolol Follow-up Study Group. Paradoxical pressor effects of  $\beta$ -blockers in standing elderly patients with mild hypertension: a beneficial side effect. *Circulation* 2002; 105: 1669-71.
36. Gradman AH. Safety and tolerability of nebivolol: a pooled safety analysis comparing typical  $\beta$ -blocker-associated adverse events with those of placebo. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(suppl A): A120.
37. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11: 182-8.
38. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al, for the SENIORS Investigators. 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: 215-25.

Поступила 11/05-2011