

Место небиволола в пересмотре Европейских рекомендаций по артериальной гипертензии (2009г)

В.И. Маколкин

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

NEBIVOLOL and the 2009 ESH update to the 2007 ESH/ESC Guidelines

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

В статье рассматривается место β -адреноблокаторов, в частности небиволола, в лечении артериальной гипертензии (АГ) в свете Пересмотра (2009г) Европейских Рекомендаций. Подчеркивается, что небиволол, кроме высокой тропности к β_1 -рецепторам ангиотензина II, обладает также метаболической нейтральностью и может быть использован у больных АГ с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, небиволол, метаболические нарушения.

The paper discusses the position of beta-blockers, nebivolol in particular, in the Reappraisal 2009 of ESH/ESC Guidelines on arterial hypertension (AH) management. Nebivolol is not only highly selective towards beta-1 angiotensin II receptors, but also metabolically neutral, and therefore, could be used in AH patients with metabolic disorders.

Key words: Arterial hypertension, beta-blockers, nebivolol, metabolic disorders.

В экономически развитых странах у 20-30% взрослых лиц обнаруживают повышенное артериальное давление (АД), при этом в старшей возрастной группе (50-59 лет) распространенность артериальной гипертензии (АГ) достигает 45-50%. АГ имеет такие осложнения как мозговой инсульт (МИ), острый инфаркт миокарда, сердечная (СН) и почечная недостаточность. ВОЗ рассматривает АГ «как дорогу к глобальной смертности». Международные, многоцентровые, клинические исследования ясно показали, что снижение повышенного АД ассоциируется с уменьшением кардиоваскулярного риска. Гигантский фактический материал, посвященный различным аспектам АГ, неизбежно привел к созданию международных рекомендаций по диагностике и лечению АГ. В 1972г при Национальном Институте здоровья США был создан Объединенный Национальный координационный комитет по высокому артериальному давлению (JNC), начавший публиковать соответствующие доклады (JNC-Reports). Первый доклад опубликован в 1977г, последний (JNC-VII) — в 2003г.

Европейское общество кардиологов и Европейское общество по гипертензии (ESC/ESH) в 2003г опубликовали Второй пересмотр Рекомендаций (ранее созданных в Европе), в 2007г вышел Третий пересмотр. В России в 2008г был опубликован Третий пересмотр Рекомендаций по диагностике и лечению АГ. Однако, результаты закончившихся, больших, международных, многоцентровых исследований, а также крупные мета-анализы уже выполненных исследований побудили к пересмотру, казалось бы, достаточно устоявшихся положений. В 2009г в журнале «Hypertension» был опубликован Пересмотр положений 2007г [1], русский перевод этого важного документа и комментарий к нему были опубликованы в журнале «Артериальная гипертензия» [2,3].

В версии Рекомендаций 2007г обсуждается весьма широкий круг вопросов, относящихся к различным аспектам диагностики и лечения АГ. В настоящей статье остановимся на достаточно спорном вопросе — возможности применения β -адреноблокаторов (β -АБ) в терапии АГ. Следует

©Маколкин В.И., 2010
e-mail: dvmak@mail.ru
Тел.: (499) 248-77-15
8 (916)-630-68-61

[Маколкин В.И. — профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета].

отметить, что в документе представлены как равноценные все 5 групп (гр.) применяемых в настоящее время антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики (Д), антагонисты кальция, β -АБ. Ни одной из них не отдается особого предпочтения, в то же время указывается, что те или иные препараты целесообразно применять в довольно конкретных ситуациях. Подчеркивается, что независимо от класса препаратов монотерапия эффективна лишь у незначительной доли пациентов; большинству же больных для контроля АД требуется комбинация, по меньшей мере, 2, а иногда и 3 препаратов с различными механизмами действия. Комбинация из 2 АГП может иметь преимущество уже в начале лечения, в особенности у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, которым желательно более быстрое достижение целевых уровней АД.

В Рекомендациях 2007г β -АБ не рекомендуют применять у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом (СД), нарушением липидного обмена. Следует отметить, что эти положения основаны на результатах крупных исследований, в которых использовался гидрофильный препарат 2-й генерации атенолол – MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults) [4], LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [5], ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [6], INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) [7], ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) [8]. Если же в ряде исследований использовался липофильный препарат метопролол, то результаты представлялись суммарно: «метопролол+ атенолол» – в исследовании HAPPY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) [9], «метопролол+пиндолол» – STOP-Hypertension [10], «атенолол+ метопролол+ пиндолол» – STOP-Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) [11].

В Пересмотре 2009г положение о нежелательности применения β -АБ при СД и нарушениях углеводного и липидного обмена сохраняется. Тем не менее, в Рекомендациях 2007г указывается, что неблагоприятные метаболические свойства β -АБ могут не относиться к препаратам 3-й генерации, обладающим вазодилатирующими свойствами – карведилолу и небивололу. Это положение в Пересмотре 2009г не только не сохранено, но делается акцент на безопасности назначения β -АБ с вазодилатирующими свойствами, таких как карведилол и небиволол, дополнены еще одним препаратом – целипрололом (β -АБ 2-й генерации, частичный агонист β_2 -адренорецепторов, что и обуславливает его вазодилатирующие свойства).

Целипролол снижает сосудистую ригидность и центральное АД в отличие от атенолола. При одинаковом снижении АД, снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при приеме небиволола значительно меньше, чем на фоне атенолола, и в сочетании с периферической вазодилатацией этот препарат оказывает лучший эффект на центральное АД, чем атенолол. В исследовании GEMINI (Glycemic effects in diabetes mellitus: carvedilol-metoprolol comparison in hypertensives trial), на фоне терапии карведилолом наблюдалось меньшее негативное влияние на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ), чем при лечении метопрололом. Терапия небивололом улучшала чувствительность к инсулину в сравнении с метопрололом и обладала такими же метаболическими эффектами как ИАПФ. Как карведилол, так и небиволол изучались в исследованиях по СН (без АГ) и показали способность снижать смертность и частоту госпитализаций: в исследовании COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) применение карведилола было ассоциировано с меньшей частотой СД по сравнению с терапией метопрололом, а в исследовании SENIORS* (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) частота новых случаев СД была такой же, как при приеме плацебо.

Недавно было показано, что применение небиволола приводит к повышению коронарного резерва и давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) у больных с «гипертоническим» сердцем. Подтвердятся ли протективные свойства небиволола и карведилола у больных с хронической СН (ХСН) в сочетании с АГ, еще предстоит уточнить в ходе контролируемых исследований [2].

Что касается клинического эффекта β -АБ, то весьма убедительной была публикация в 2009г мета-анализа 147 рандомизированных исследований (самый большой из когда-либо проводившихся), который показал, что β -АБ лишь в незначительной степени проигрывают в отношении профилактики МИ (17% снижение vs 29% при использовании других препаратов), но обладают сравнимым эффектом на частоту коронарных осложнений и СН, а также лучшим действием у больных с недавними коронарными осложнениями [12]. Говоря о возможности применения β -АБ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и сопутствующих нарушениях углеводного и липидного обмена, нельзя не отметить, что позиция отечественных кардиологов по вопросу назначения β -АБ отличается от мнения Европейских специалистов. В Европейских Рекомендациях β -АБ второго поколения – биспролол и метопролол не рекомендованы к длительному применению у пациентов с АГ и метаболичес-

* все упомянутые в статье исследования были выполнены на оригинальном препарате Берлин-Хеми/Менарини.

кими нарушениями. В отечественных же Рекомендациях по АГ (третий пересмотр, 2008) сказано следующее: «...не рекомендуется назначать β-блокаторы, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками, лицам с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного диабета.... однако все эти данные получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на β-блокаторы, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные β-АБ (бисопролол и метопролол замедленного высвобождения)».

В Пересмотре 2009г, по сравнению с 2007г, указывается более строго, что при обсуждении β-АБ не следует игнорировать тот факт, что они представляют собой гетерогенную гр препаратов, при этом β-АБ с вазодилатирующими свойствами лишены некоторых негативных признаков, которые описаны для других представителей этого класса.

Небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми/Мена-рини, Германия) разработан в начале 90-х годов прошлого столетия. Он является единственным, высокоселективным, липофильным β-АБ (индекс блокирования β_1/β_2 рецепторов на принятых стандартных тест-системах составляет 293, что в 10-20 раз превышает аналогичные показатели для других кардиоселективных β-АБ). Невиволол не имеет внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего эффекта. Он является рацемической смесью равных порций d и l-изомеров (d,l-небиволол). l-Изомер небиволола в большей степени вызывает расширение артерий, этот эффект является эндотелий-зависимым, осуществляется через L-аргинин/оксид азота (NO). Вазодилатирующий эффект небиволола не связан с блокадой α-рецепторов и может быть представлен в виде следующей схемы: «небиволол → ионозависимое высвобождение АГВ → рецепторы P2Y → внутриклеточный кальций → эндотелиальная синтетаза NO → NO → гуанилатциклаза → циклический гуанозинмонофосфат → вазодилатация». Невиволол, в отличие от других β-АБ, ингибирует пролиферацию эндотелиальных гладкомышечных клеток коронарных сосудов, и способствует умеренному апоптозу клеток. Более того, небиволол, усиливая продукцию NO, снижает секрецию мощного вазоконстриктора эндотелина-1 эндотелиальными клетками сосудов сердца, что может открыть новые горизонты использования данного препарата в лечении ССЗ.

Небиволол имеет ряд особенностей антигипертензивного действия:

- высокая частота ответа при монотерапии (70-80%);
- физиологическое плавное снижение систолического (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС;
- индекс «пиковый/остаточный эффект» составляет 90%;

- отсутствует «синдром отмены»;
- улучшает мозговой кровоток;
- при длительном применении не развивается толерантность;
- не требуется титрование дозы;
- эффективность не зависит от пола и возраста.

Изучение антигипертензивного действия небиволола выявило совершенно необычное его свойство – предотвращать постуральную гипотензию. У лиц пожилого и старческого возрастов существует возможность развития постуральной гипотонии. По данным исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [13] в популяции здоровых лиц (мужчин и женщин) постуральная гипотензия имела место в 10,4% через 1 мин после подъема из положения сидя, в 12% – через 3 мин и в 17,3% в одном или обоих интервалах. Опасность этого состояния заключается не только в плохом самочувствии пожилого человека, но и в возможности ухудшения церебральной циркуляции, что может вызвать развитие транзиторной ишемической атаки (ТИА). Дисфункция барорецепторов (снижение их чувствительности) развивается с возрастом, приводя к увеличению пульсового давления (ПАД) в положении стоя. Наслоение антигипертензивного действия препаратов на дисфункцию барорецепторов усугубляет ортостатическую гипотонию. В крупном исследовании (n=3741) пациентов с умеренной АГ старше и моложе 60 лет было показано, что после 6 мес. лечения небивололом при переходе в вертикальное положение у пожилых лиц отмечалось достоверное увеличение ПАД всего на 4 мм рт.ст. Это свидетельствует о том, то β-АБ (в частности, небиволол) могут предотвращать постуральную гипотензию [14].

В Пересмотре 2009г уделяется особое внимание роли центрального АД и влиянию препаратов на него. «...При обследовании 1272 нормотензивных лиц и пациентов с нелеченой АГ только центральное САД оказалось постоянным предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимым от различных факторов риска, в т.ч. массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий...». В исследовании САФЕ (Conduit Artery Function Evaluation) продемонстрировано, что при сопоставимом АД на плечевой артерии, центральное САД на фоне лечения β-АБ может быть выше, чем при использовании других препаратов за счет большей отраженной волны при брадикардии и/или при периферической вазоконстрикции... При одинаковом снижении АД, уменьшение ЧСС при приеме небиволола значительно меньше, чем на фоне атенолола, и в сочетании с периферической вазодилатацией этот препарат оказывает лучший эффект на центральное САД, чем атенолол [2].

Небиволол обладает антиангинальным действием, благодаря тому, что препятствует ишемичес-

кому повреждению кардиомиоцитов, индуцируя NO-зависимую дилатацию коронарных сосудов. В условиях ишемического повреждения препарат оказывает также антифибрилляторное действие. Проведенные исследования продемонстрировали хороший антиангинальный и антиишемический эффекты при стабильной стенокардии [15-17].

Небиволол (в отличие от атенолола) обладает благоприятным гемодинамическим эффектом:

- повышает сердечный выброс;
- снижает периферическое сопротивление сосудов;
- снижает конечно-диастолическое давление и напряжение стенки ЛЖ;
- улучшаются показатели диастолического наполнения (скорость и объем наполнения).

Вероятно, эти свойства небиволола обусловили, наряду с его β -адреноблокирующими свойствами, хорошие результаты у больных пожилого возраста, страдающих ХСН в исследовании SENIORS).

В целом ряде работ убедительно показаны и другие его положительные качества. Как известно, в Рекомендациях 2007г по лечению АГ указано, что назначение β -АБ абсолютно противопоказано больным с нарушениями бронхиальной проходимости (при этом, однако, не указывается, о каких β -АБ идет речь). Между тем, в целом ряде исследований продемонстрировано нейтральное действие небиволола в отношении возможного ухудшения бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) легкого и среднетяжелого течения. В одном из исследований [18] было показано, что в течение 4-месячного лечения небивололом больных ХОБЛ и/или БА в сочетании с АГ и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) не было выявлено никаких нарушений бронхиальной проходимости (естественно, что больные ХОБЛ и БА получали современную адекватную терапию с хорошим динамическим контролем). Эти данные, возможно, когда-либо внесут коррективы в существующие рекомендации, посвященные диагностике и лечению АГ.

В работах [19,20] показано, что применение небиволола в сравнении с метопрололом тартратом улучшало эндотелиальную функцию. Доказательством этому служило увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение уровня стабильных метаболитов NO в сыворотке крови и активности эндотелиальной синтетазы в культуре клеток.

Важным клиническим обстоятельством применения небиволола является его нейтральный метаболический эффект. Небиволол не влияет на уровень глюкозы как у больных АГ без СД [21,22], так и у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. У больных СД 2 типа (СД-2) небиволол положительно влияет на утилизацию глюкозы, снижает

уровень HbA1c и повышает чувствительность к инсулину [23]. Небиволол у пациентов без метаболических нарушений не влияет на уровни ОХС, ХС липопротеидов высокой (ЛВП) и низкой плотности (ЛНП), а также ТГ, но у пациентов с метаболическими нарушениями уровни ОХС, ТГ и ЛНП даже снижаются [16,22,23].

Эректильная дисфункция (ЭД), часто присутствующая у пациентов с АГ, может усугубляться побочным действием АГП различных классов, в первую очередь, β -АБ и Д. С целью выяснения влияния различных препаратов и их комбинаций на ЭД было выполнено 12-недельное, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных гр., в которое был включен 131 женатый мужчина с АГ [24]. Все пациенты были распределены на 3 гр.: в I гр. проводилась АГТ небивололом 5 мг/сут., во II гр. – атенололом 50 мг/сут. и в III гр. – атенололом 50 мг/сут. + хлорталидоном 12,5 мг/сут. Эректильная функция (ЭФ) (число успешных половых актов в течение месяца) оценивалась на основе вопросника, заполнявшегося пациентами. По результатам 12 нед. дифференцированной АГТ количество успешных половых актов достоверно снизилось на фоне терапии атенололом с 7,0 до 3,7 ($p<0,01$) и комбинированного лечения атенололом и хлорталидоном с 6,4 до 2,8 ($p<0,01$). В то же время в гр. небиволола снижение данного показателя было статистически недостоверным с 6,4 до 6,0. Таким образом, было показано, что в отличие от селективного водорастворимого β_1 -АБ атенолола, суперселективный небиволол с вазодилатирующим эффектом не оказывал угнетающего действия на ЭФ. В результате проведенных исследований по влиянию небиволола на ЭФ, ему было отведено особое место в Пересмотре 2009г в разделе «АГ и эректильная дисфункция»: «Старые» антигипертензивные препараты (диуретики, бета-блокаторы, препараты центрального действия) обладают негативными эффектами, в то время как новые генерации лекарств имеют нейтральное или благоприятное действие (антагонисты кальция, ИАПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину, небиволол) [2].

Заключение

Таким образом, небиволол вызывает целый ряд уникальных эффектов, далеко не все из которых присущи β -АБ 2-й генерации. А именно - вазо- и кардиопротективный, метаболически позитивный, отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость, NO-зависимая вазодилатация и устранение эндотелиальной дисфункции. Отличная переносимость и высокая безопасность дают основание применять небиволол при следующих ситуациях: АГ в сочетании с ИБС, атеросклерозом магистральных сосудов головы и сосудов нижних конечностей, МС и СД-2, ХСН, ХОБЛ, ЭД. Небиволол одинаково эффективен у лиц обоего пола, а также у лиц различного возраста.

Литература

1. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121-58.
2. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского Общества Гипертензии. *Артер гиперт* 2010; 16 (1): 4-42.
3. Конради А.О. Обновление Европейских рекомендаций по артериальной гипертензии 2009 – что появилось нового и от чего нового пришлось отказаться. *Артер гиперт* 2010; 16 (1): 43-4.
4. Lever AF, Brennan PJ. MRC trial of treatment in elderly hypertensive. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 941-2.
5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. 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.
6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA); a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
7. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
8. Zanshetti A, Bond MG, Henning M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
9. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-Blockers Versus Diuretics in Hypertensive Men: Main Results from the HAPPY Trial. *J Hypertension* 1987; 5: 561-72.
10. Johannesson M, Dahlof B, Lindholm LH. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people-an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *J Intern Med* 1993; 234: 317-23.
11. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
12. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665-83.
13. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
14. Cleopbas TJ, Grabousky I, Niemeyer MG, et al. Behalf of the Nebivolol Follow-Up Study Group. Paradoxical Pressor Effects of b-Blockers in Standing Elderly Patients With Mild Hypertension: A Beneficial Side Effect. *Circulation* 2002; 105 (11): 1669-71.
15. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности небивола и метопролола в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Кардиоваск тер профил.* 2004; 3(2): 76-81.
16. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Маколкин В.И. и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небивола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *РКЖ* 2003; 2: 43-7.
17. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Бувальцев В.И. и др. Оценка эффективности и безопасности применения β-адреноблокатора третьего поколения небивола у больных со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2002; 2: 24-7.
18. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Возможность применения β-адреноблокаторов у больных с сопутствующей патологией. *Тер архив* 2008; 8: 86-9.
19. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у пациентов с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003; 81(7): 51-5.
20. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Москва «Универсум Пабблишинг» 2005.
21. Van Bortel L, Breed J. Nebivolol in hypertension: double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 856-62.
22. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва «Media medica» 2004.
23. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007; 27(12): 841-9.
24. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest* 2005; 25(6): 409-15.

Поступила 07/07-2010