

# Возможности современного $\beta$ -адреноблокатора небиволола в контроле артериальной гипертензии и управлении сердечно-сосудистым риском пациента

*М.Г. Бубнова*

В обзоре обсуждаются вопросы применения антигипертензивных препаратов (АГП) с позиции современных рекомендаций по управлению артериальной гипертензией (АГ). Особое внимание уделяется позиции  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) в лечении пациентов с АГ. Обсуждаются существующие различия в фармакологических свойствах и клинических эффектах БАБ разных поколений. Обосновывается важность стратификации пациентов с АГ по величине общего сердечно-сосудистого риска. На примере небиволола рассматривается значимость дополнительных (плейотропных) эффектов АГП в предупреждении атеротромбогенеза и метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия,  $\beta$ -адреноблокаторы, плейотропные эффекты, атеротромбогенез, небиволол.

Накопленные за многие десятилетия научные знания и опыт клинических исследований в области артериальной гипертензии (АГ) изменили парадигму управления этим заболеванием: от “простого” снижения уровня артериального давления (АД) – краткосрочной цели до максимально возможного долгосрочного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений – конечной цели через органопротекцию.

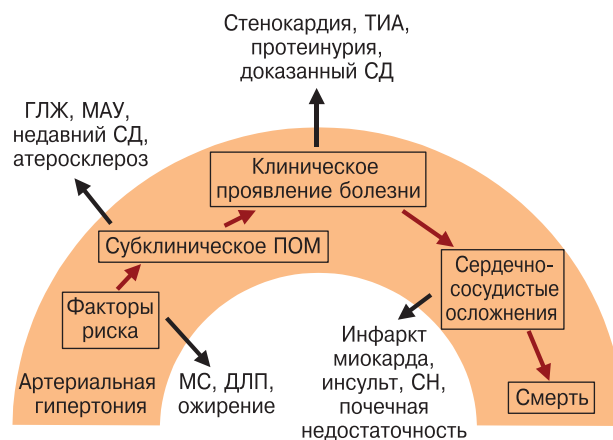
Артериальная гипертензия – ключевой фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), транзиторной ишемической атаки (ТИА), инсульта и фибрилляции предсердий. Артериальная гипертензия инициирует структурно-функциональную перестройку различных органов и тканей организма человека, выражающуюся в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД), гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурии (МАУ)/протеинурии, нарушении зрения, жирового, липидного и углеводного обмена. Таким образом, АГ есть прогрессирующий кардиоваскулярный синдром, неминуемо приводящий к серьезным атеротромботическим и метаболическим осложнениям (рис. 1).

Артериальная гипертензия – многофакторное заболевание. Практически каждый второй пациент с АГ имеет два и более кардиометаболических факторов риска, утяжеляющих течение самой АГ и усиливающих ее органоповреждающий эффект. Это в итоге увеличивает общий сердечно-сосудистый риск (ССР) пациента.

**Марина Геннадьевна Бубнова** – профессор, рук. отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Современные международные и российские рекомендации по управлению АГ указывают на целесообразность стратификации пациентов с повышенным уровнем АД на группы ССР (низкий, умеренный, высокий и очень высокий) по специально разработанным шкалам. *Что это дает практическому врачу?* Рискметрия позволяет быстро выявлять пациентов высокого и очень высокого ССР и начинать их лечение как можно раньше. На величину ССР влияет как степень повышения уровня АД (зона высокого риска начинается с уровня АД 160/100 мм рт. ст.), так и наличие поражений органов-мишеней и сопутствующих заболеваний (в последнем случае зона высокого риска начинается уже при высоком нормальном АД – 130–139/85–89 мм рт. ст. и АГ I степени – 140–159/90–99 мм рт. ст.).

Знание величины ССР у конкретного пациента с АГ определяет его прогноз, стратегию и тактику лечения, вре-



**Рис. 1.** Сердечно-сосудистый континуум пациента с АГ. ДЛП – дислипидемия, МС – метаболический синдром, ПОМ – поражение органов-мишеней, СД – сахарный диабет.

мя инициации и интенсивность медикаментозного вмешательства, а также цели достижения оптимального значения АД. Согласно последним европейским рекомендациям по управлению АГ (2013 г.), целевой уровень АД для большинства пациентов составляет < 140/90 мм рт. ст., для пожилых (особенно в возрасте 80 лет и старше) – систолическое АД (САД) < 150 мм рт. ст. и для больных сахарным диабетом (СД) возможное диастолическое АД (ДАД) – 80–85 мм рт. ст. [1].

При инициации лечения АГ и для дальнейшего поддержания уровня АД в целевых пределах можно воспользоваться любым из рекомендуемых классов антигипертензивных препаратов (АГП): тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БРА) и β-адреноблокаторами (БАБ). Антигипертензивные препараты могут назначаться в качестве моно- или комбинированной терапии. Но надо понимать, что возможности каждого класса АГП ограничены и препараты различаются по характеру и частоте нежелательных явлений, влиянию на факторы риска, органы-мишени и сопутствующую патологию. При современном подходе к контролю АГ и профилактике ее осложнений (с позиции ССР) повышаются требования к метаболическим характеристикам АГП. Расширить список показаний к применению АГП в разных клинических ситуациях позволяют дополнительные (плейотропные) свойства препарата.

С начала XXI века ведется острая дискуссия вокруг позиции БАБ в лечении АГ. Поводом послужили сообщения о неблагоприятном метаболическом эффекте БАБ в виде повышения массы тела, развития атерогенных нарушений в системе транспорта холестерина (ХС), увеличения (особенно при комбинации с тиазидными диуретиками) заболеваемости СД за счет нарушения метаболизма глюкозы [2–5]. Отчасти такое отрицательное воздействие на ряд факторов атеротромбогенной и метаболической направленности может являться причиной недостаточного профилактического эффекта АГП – снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и метаболических заболеваний при адекватном контроле АД.

Имеющиеся ограничения в классе БАБ в первую очередь касаются препаратов “старого” поколения (атенолола, пропранолола) и, очевидно, не должны распространяться на весь класс БАБ, который характеризуется своей неоднородностью. Фармакологические свойства БАБ третьего поколения с вазодилатирующими эффектами – кардиоселективного небиволола или неселективного карведилола – отличаются от таковых “классических” БАБ, что дает основание рассуждать о правомочности их применения в разных клинических ситуациях, включая метаболический синдром (МС), СД, дислипидемию, и сочетания с другими АГП, в том числе с тиазидными диуретиками.

Артериальная гипертензия требует пожизненного контроля и постоянного приема АГП, поэтому противоатеротромботический и антидиабетогенный потенциал лекарства может стать решающим при выборе его для конкретного пациента.

Полезность назначения БАБ при ряде сердечно-сосудистых заболеваний – АГ, ИБС, СН и т.д. обусловлена подавлением активности симпатической нервной системы (СНС). К отрицательным последствиям хронической гиперсимпатикотонии относят повышение проницаемости сосудистой стенки, повреждение эндотелия сосудов, оксидативный стресс, высвобождение факторов роста и воспаления, нарушенный липолиз и глюконеогенез. *Каким требованиям должен соответствовать современный БАБ?* Ответ на этот вопрос будет рассмотрен на примере БАБ третьего поколения – небиволола.

### Фармакологические особенности небиволола

Небиволол (Небилет, “Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ”) – это высокоселективный β<sub>1</sub>-адреноблокатор (его селективность *in vitro* выше, чем у метопролола и бисопролола), обладающий выраженными вазодилатирующими свойствами за счет модуляции синтеза оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов [6]. Уникальный комбинированный механизм действия небиволола усиливает его гипотензивную активность и расширяет возможности кардиометаболического профиля.

Небиволол является липофильным БАБ без внутренней симпатомиметической (мембраностабилизирующей) активности, и это еще одно положительное свойство препарата. В анализе рандомизированных клинических исследований, выполненном S. Yusuf et al., было выявлено, что снижение смертности в большей степени происходит при приеме БАБ без внутренней симпатомиметической активности (на 30%) в сравнении с БАБ с внутренней симпатомиметической активностью (на 10%) [7].

Активное вещество небиволола представляет собой рацемическую смесь из двух изомеров – D-изомера и L-изомера. Антигипертензивная активность небиволола (за счет блокады β<sub>1</sub>-адренорецепторов) в большей степени связана с активностью D-изомера, а вазодилатирующее действие – с активностью L-изомера. Установлено, что небиволол снижает уровень ренина и альдостерона [8].

### Гипотензивная активность и гемодинамическое действие небиволола

Эффективность небиволола в лечении АГ изучена достаточно хорошо. Гипотензивный профиль небиволола соответствует всем требованиям идеального АГП. Препарат обеспечивает эффективное снижение уровня АД в течение 24 ч при однократном ежедневном приеме и сохраняет нормальный циркадный ритм колебания АД. Коэффициент отношения конечного гипотензивного эффекта (т.е. степень

Физиологическая роль NO в процессах сердечно-сосудистого гомеостаза

Функция NO	Эффекты NO
Расслабление ГМК	Вазодилатация, снижение ОПСС
Ингибирование пролиферации и миграции ГМК	Торможение ремоделирования сосудов
Ингибирование адгезии и миграции моноцитов	Антиатерогенный эффект
Торможение адгезии и агрегации тромбоцитов	Противовоспалительный эффект
Антиоксидативное действие	Антиагрегационный эффект

Обозначения: ГМК – гладкомышечные клетки.

снижения уровня АД перед приемом очередной дозы или через 24 ч при приеме 1 раз в сутки) к пиковому эффекту (т.е. степень снижения уровня АД на пике действия препарата) у небиволола приближен к максимальному значению (90%). Для лечения АГ небиволол используется в дозах от 5 до 10 мг/сут.

В анализе трех крупных плацебоконтролируемых исследований (n = 1811) при терапии небивололом (в дозах от 1,25 до 10,0 мг/сут) отмечалось достоверное снижение САД на 12,4 мм рт. ст. и ДАД на 11,1 мм рт. ст. [9]. В метаанализе по оценке гипотензивной эффективности небиволола у пациентов с нормальной и избыточной массой тела было установлено дозозависимое снижение уровня АД вне зависимости от массы тела [10].

Гипотензивные эффекты небиволола сравнивались с таковыми других АГП. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании к терапии больных АГ с преддиабетом, получавших ИАПФ или БРА, добавляли небиволол в дозе 5–10 мг/сут, или гидрохлортиазид в дозе 12,5–25,0 мг/сут, или плацебо. На фоне приема небиволола снижение ДАД составило 9,4 мм рт. ст. и САД – 10,4 мм рт. ст. Важно отметить отсутствие динамики площади под кривой теста толерантности к глюкозе при приеме небиволола против ее увеличения при терапии гидрохлортиазидом [11].

При сравнительном анализе гемодинамических эффектов 5 мг небиволола и 100 мг атенолола после 2-недельного лечения пациентов с АГ были выявлены существенные различия между препаратами: большее снижение АД (на 18,8/11,5 мм рт. ст.) при приеме небиволола в сравнении с атенололом (на 15,5/6,6 мм рт. ст.) [12].

*Какие преимущества дает суперселективность небиволола в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов?* Во-первых, это хороший антигипертензивный эффект; во-вторых, положительные гемодинамические сдвиги в виде увеличения ударного объема сердца и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) на фоне сохранения сердечного выброса и улучшения диастолической функции сердца (несмотря на отрицательное хронотропное влияние), а также сниже-

ние общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и артериальной жесткости [12].

У пациентов с АГ 6-месячный прием небиволола сопровождался бóльшим уменьшением (на 10,4%) массы миокарда ЛЖ в сравнении с атенололом (на 5,7%), а также более выраженным снижением давления в легочной артерии и правом предсердии [6, 13]. В другом исследовании небиволол (в дозе 5 мг/сут) также продемонстрировал лучший эффект в отношении регресса ГЛЖ в сравнении с рамиприлом (в дозе 2,5 мг) на фоне одинакового снижения уровня АД (продолжительность терапии 39 нед) [14]. Благоприятный гемодинамический профиль небиволола полезен при исходно нарушенных систолической и диастолической функциях ЛЖ, что часто встречается при АГ, особенно у пожилых [6]. Данный клинический эффект небиволола был четко продемонстрирован в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях – SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) и ENECA (Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy to ACE inhibitors or angiotensin II receptor blocker, diuretics, and/or digitalis) [15, 16].

В-третьих, у небиволола менее выражены нежелательные эффекты, связанные с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов, и значит, имеется меньшая вероятность появления отрицательных легочных эффектов (бронхоспазма), нарушений углеводного и жирового обмена. Высокий профиль безопасности небиволола расширяет возможности применения препарата у пациентов с АГ любого возраста и при любой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

### Плейотропная активность небиволола

Механизм и профиль действия небиволола более сложные, чем у других БАБ, и до конца не раскрыты. Речь идет о ценных свойствах препарата, положительно влияющих на разные звенья атеротромбогенеза и напрямую не связанных со снижением уровня АД.

### Вазопротективная активность

При АГ развивается функциональная неполноценность эндотелия – ЭД, которая представляет собой системный процесс и ассоциирована со снижением биологической активности NO – основного дилататора сосудов [17]. Физиологическая роль NO велика: он противодействует сосудосуживающим факторам, тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови (тромбоцитам, моноцитам), т.е. выступает в роли ингибитора ряда атерогенных и тромботических эффектов (таблица) [18].

Причинами недостаточной выработки NO при АГ может быть снижение экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и избыточное образование свободных радикалов типа супероксидного аниона, разрушающих

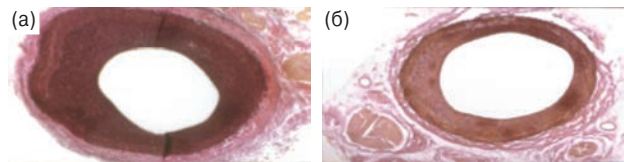
NO [19, 20]. В эксперименте показано, что инактивация гена eNOS сопровождается повышением среднего уровня АД на 15–20 мм рт. ст. Кроме того, при АГ вследствие ЭД наблюдается снижение образования сосудорасширяющего простаглицлина I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) на фоне усиления синтеза мощных вазоконстрикторов – эндотелина-1 и ангиотензина II. При этом происходит активация ядерного фактора транскрипции (NFκB), стимулирующего экспрессию провоспалительных адгезивных молекул и последующую активацию и адгезию (прилипание) моноцитов и лейкоцитов к поверхности эндотелия с их проникновением под эндотелий [20, 21]. Активируемые моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты высвобождают цитокины, инициирующие развитие асептического воспаления в сосудистой стенке. У поврежденных клеток эндотелия усиливается коагуляционная активность. Следовательно, дефицит NO в стенке сосуда запускает ряд патологических реакций, приводящих в конечном счете у больного АГ к атеротромбозу. В этой связи *восстановление функциональной активности эндотелия у пациента с АГ – новая важная цель лекарственной терапии*, направленной на максимальное снижение ССР и предупреждение развития атеротромботических осложнений.

Прямой вазомодулирующий эффект NO, подтвержденный в экспериментальных и клинических исследованиях, – одно из главных достоинств высокоселективного небиволола, отличающее его от других БАБ. Небиволол увеличивает продукцию NO как в крупных (емкостных), так и в мелких (резистивных) артериях при участии кальцийзависимого механизма в дозозависимой пропорции [22].

Небиволол повышает продукцию как базального, так и стимулированного NO в эндотелиальных клетках за счет ряда механизмов [23–26]: увеличения экспрессии eNOS, стимуляции β<sub>2</sub>-адренорецепторов эндотелиоцитов и β<sub>3</sub>-адренорецепторов в коронарных микрососудах человека, взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток, и с рецепторами серотонина (тип рецепторов 5HT<sub>1A</sub>), расположенными в сосудистой стенке, блокады α<sub>1</sub>-адренорецепторов, стимулирования высвобождения PGI<sub>2</sub>.

Стимуляция β<sub>3</sub>-адренорецепторов в микрососудах под воздействием небиволола опосредует NO-зависимый ангиогенез – проангиогенную активность. Это одно из новых и перспективных терапевтических направлений в применении небиволола при лечении больных ИБС, дилатационной кардиомиопатией, СН.

Как показано в эксперименте (на собаках), небиволол вызывает дилатацию венозного отдела сосудистого русла и периферических артерий. Это имеет значение в снижении ОПСС при АГ и усиливает выраженность гипотензивного влияния небиволола, открывая возможности его применения у пациентов с пораженными периферическими сосудами. Следует отметить, что небиволол уменьшает ЭД, развивающуюся в ответ на прием поваренной соли.



**Рис. 2.** Атеросклеротические повреждения деэпителизированной общей каротидной артерии у крыс: а – в контрольной группе; б – при лечении небивололом в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 35 дней до и через 28 дней после повреждения артерии.

Итак, потенцирование небивололом сосудистой (вазопротективной, антиатеросклеротической, противотромботической) активности NO расширяет метаболический профиль действия препарата, дополняет его хороший гипотензивный, антиангинальный и антиишемический эффекты. Всё это открывает новые возможности в лечении больных сердечно-сосудистыми и сопутствующими заболеваниями (АГ, ИБС, СН, СД) [27].

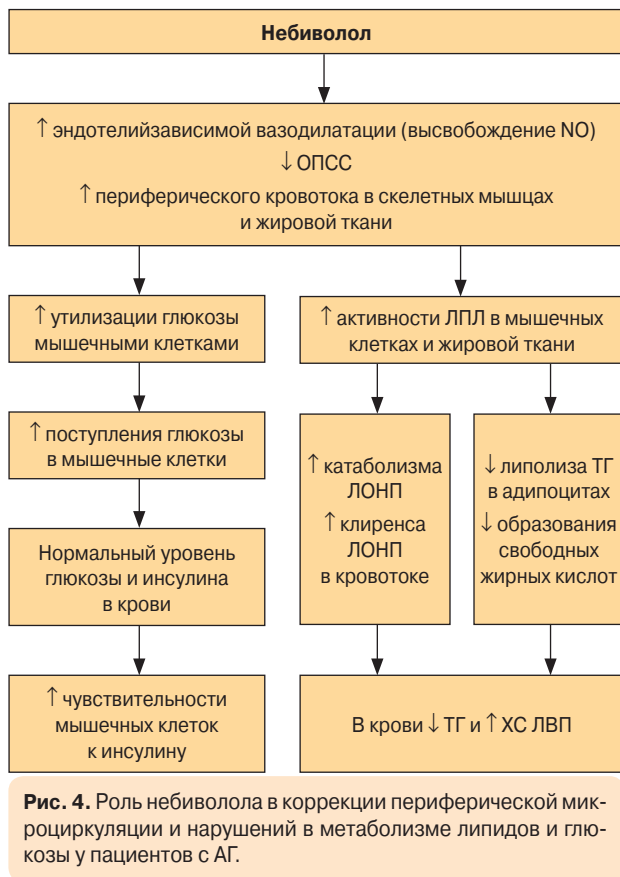
### Антипролиферативная активность

Развитие ЭД при АГ, влекущее за собой секрецию мощных вазоконстрикторов эндотелина-1 и ангиотензина II, стимулирует миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) сосуда из меди в интиму и их пролиферацию. В результате происходит утолщение средней оболочки сосудов, что усиливает вазоконстрикцию и утяжеляет клиническое течение АГ. У небиволола установлено дозозависимое антипролиферативное и антимиграционное действие в отношении ГМК сосудов. Такой эффект препарата важен в предупреждении развития атеросклероза у пациентов с АГ [28].

В эксперименте S.C. Wolf et al. на модели крыс с деэпителизацией общей сонной артерии посредством баллона был обнаружен антиатеросклеротический эффект небиволола: уменьшение количества ГМК и макрофагов (клеток воспаления) в интиме сосуда (рис. 2) [29]. В результате длительной инкубации клеток с разными БАБ – метопрололом, пропранололом, карведилолом и небивололом (примерно в одинаковой концентрации) было выявлено различное ингибирующее действие препаратов на рост клеток. В отличие от “классических” БАБ небиволол подавлял клеточную пролиферацию и снижал клеточную метаболическую активность (непрямой маркер клеточной пролиферации).

### Противовоспалительная активность

У пациентов с АГ и гиперлипидемией небиволол в терапевтической дозе 5 мг/сут снижает уровень С-реактивного белка – маркера системного воспаления – на 15% [30]. В настоящее время доказана негативная роль повышенных концентраций С-реактивного белка в атеротромбогенезе [31]. Кроме того, небиволол способен тормозить адгезию нейтрофилов и моноцитов на поверхности эндотелиальной клетки через подавление экспрессии адгезивных молекул, Р- и Е-селектина, запускающих процессы воспаления и атерогенеза [32].



**Антиоксидантная активность**

При АГ происходит повышенное образование свободных радикалов кислорода – супероксидных анионов, выступающих в роли ведущего окислителя атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [33]. Этот процесс усиливается на фоне присоединения к АГ других заболеваний (гиперлипидемия, МС, СД). Роль супероксидного аниона и пероксинитрита – свободного радикала, образующегося при разрушении NO супероксидным анионом, в атерогенезе общепризнана.

Небиволол может играть роль модулятора окислительного состояния сосудистой стенки, уменьшая склонность ЛНП к окислению, главным образом через NO-стимулирующую активность. Невиволол уже в дозе 5 мг/сут способен предотвращать системный окислительный стресс, снижая в плазме крови концентрацию гидропероксидов, окисленных ЛНП, 8-изопростаноидов (8-изо-PGF<sub>2α</sub>) и малонового диальдегида (вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов) [32–36].

Антиоксидантные свойства небиволола в сочетании с хорошим контролем АД и снижением напряжения сдвига на внутренней поверхности сосуда уменьшают вероятность разрыва формирующейся “молодой” атеромы у пациента с АГ.

**Гиполипидемическая активность**

Известно, что прием неселективных “классических” БАБ может повышать концентрацию атерогенных фракций липидов и липопротеидов (ЛП) в крови и снижать содержание антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Повышение уровня триглицеридов (ТГ) в ответ на прием БАБ связывают с уменьшением активности периферической липопротеинлипазы (ЛПЛ), локализирующейся на поверхности эндотелия капилляров различных органов [37]. У пациентов с АГ этому способствует развитие констрикции капилляров (в жировой ткани и скелетной мускулатуре) на фоне ЭД. “Классические” БАБ при АГ оказывают дополнительный (аддитивный) эффект в отношении уменьшения периферического кровотока, а значит, и в снижении активности ЛПЛ, уменьшающей гидролиз и клиренс ТГ-богатых ЛП (ЛП очень низкой плотности, ЛОНП) (рис. 3).

Сообщается о способности “классических” БАБ уменьшать активность лецитин-ХС-ацилтрансферазы, фермента, положительно влияющего на катаболизм ТГ-богатых ЛП и усиливающего обратный транспорт ХС. Итог влияния “классических” БАБ – неблагоприятное снижение концентрации ХС ЛВП в крови.

Небиволол, снижая ОПСС и увеличивая периферическую циркуляцию, способствует усилению активности периферической ЛПЛ с последующими антиатерогенными сдвигами в системе липидного транспорта (рис. 4). У больных АГ и у пациентов с комбинацией АГ и СД 2-го типа отмечалось снижение в крови концентрации ТГ (на 13 и 18% соответственно) и общего ХС (на 8 и 9% соответственно)

[38–40]. В исследовании YESTONO, в котором оценивали эффективность небиволола у больных АГ с СД 2-го типа, наблюдалось снижение уровня общего ХС на 7,3%, ХС ЛНП – на 9,5%, ТГ – на 11,6% и повышение концентрации ХС ЛВП на 4,8% ( $p < 0,05$  для всех показателей) [41]. Таким образом, небиволол можно назначать пациентам с АГ и атерогенными нарушениями в системе транспорта ХС [30].

### Антитромботическая активность

В эксперименте на крысах был выявлен дозозависимый эффект небиволола в уменьшении размера тромботических масс, что не исключает некоторой его тромболитической активности [42]. На возможную активацию фибринолиза под воздействием небиволола указывало повышенное образование тканевого активатора плазминогена. Небиволол снижал агрегационную активность тромбоцитов, индуцированную коллагеном и аденозиндифосфатом, что может быть результатом поступления NO в тромбоциты [43].

### Метаболическая активность

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (ИР) относятся к факторам, вовлекаемым в патогенез АГ. У многих пациентов с АГ выявляется неблагоприятное сочетание ИР и повышенной активности СНС. Активация СНС играет важную роль в опосредованном влиянии инсулина на развитие АГ при СД 2-го типа и МС. Учитывая этот факт, прием БАБ, снижающих активность СНС, в такой ситуации патогенетически обоснован.

“Классические” БАБ могут повышать ИР. *Обсуждается несколько возможных механизмов их негативного метаболического действия.* Это ослабление I фазы (раннего пика) секреции инсулина – важной в контроле гликемии после приема пищи, а следовательно, повышение потребности в большем количестве инсулина во II фазе секреции [44]. Другие механизмы “классических” БАБ обусловлены возможным снижением клиренса инсулина (напомним, что у пациентов с АГ он и так исходно уменьшен), отрицательными гемодинамическими изменениями: повышением ОПСС и снижением периферического кровотока в скелетной мускулатуре – главном потребителе глюкозы в организме, нарушением периферической циркуляции (эффект периферической вазоконстрикции), потенцирующим дальнейшее снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (см. рис. 3) [45, 46].

Развитию метаболических нарушений при АГ способствуют ЭД, активация окислительного стресса и накопление активных свободных радикалов кислорода, снижающих биодоступность инсулинзависимого переносчика глюкозы транспортера GLUT-4, обеспечивающего активный транспорт глюкозы внутрь мышечной клетки [38, 47].

Небиволол имеет явные метаболические преимущества перед другими БАБ, устраняя негативное влияние гиперсимпатикотонии на сосуды, органы, усиливая периферическую вазодилатацию через NO (см. рис. 4). Снижение ОПСС

и увеличение периферического кровотока в скелетных мышцах при терапии небивололом опосредует процессы утилизации глюкозы в периферических тканях. Имеются и другие дополнительные механизмы, реализация которых влияет на ИР у пациентов, принимающих БАБ нового поколения.

Особые фармакологические механизмы небиволола приводят к снижению уровня глюкозы, инсулина и улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину как у больных СД 2-го типа, так и у пациентов с АГ без явных нарушений углеводного обмена [28, 30, 38, 44]. В исследовании YESTONO у больных АГ, страдающих СД 2-го типа, через 3 мес терапии небивололом отмечалось снижение концентрации глюкозы на 9,7% ( $p < 0,001$ ) и гликированно-го гемоглобина – на 3,6% ( $p < 0,001$ ) [41].

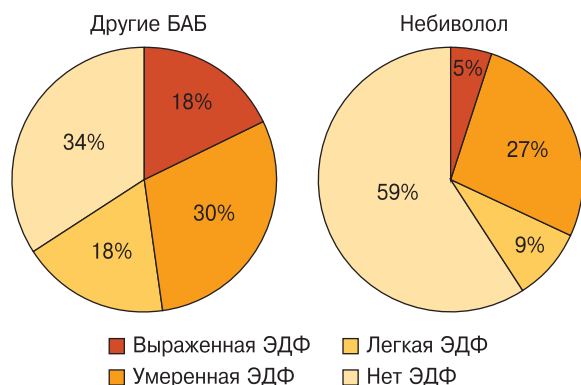
Результаты крупного клинического исследования SENIORS подтвердили антидиабетогенный эффект небиволола: отсутствие увеличения частоты случаев СД у пожилых пациентов с СН (1,8% случаев в год при приеме небиволола против 2,1% при приеме плацебо) [28]. Небиволол – оптимальный препарат для лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями (МС, нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2-го типа); при этом необходимо контролировать углеводный обмен каждые 4–5 мес.

В работе T. Celik et al. впервые было обнаружено положительное влияние небиволола на уровень адипонектина при АГ, что частично объясняет механизм положительного влияния препарата на инсулиночувствительность периферических клеток [32]. Адипонектин вырабатывается в жировой ткани, оказывает ряд положительных эффектов в виде повышения чувствительности периферических тканей к инсулину, антиатерогенного воздействия на липидный обмен и противовоспалительной активности. Экспериментальные и клинические данные дают основание рассматривать адипонектин как кардиоваскулярную протективную молекулу [48]. Низкий уровень адипонектина встречается у пациентов с АГ, атеросклерозом, СД 2-го типа, ожирением и при ЭД. Способность небиволола повышать концентрацию адипонектина у пациентов с АГ можно отнести к его перспективному плеiotропному действию.

Среди других метаболических эффектов небиволола следует отметить нейтральность в отношении динамики концентрации мочевой кислоты, тогда как ателолол способен повышать ее уровень на 30% [30]. Результаты проведенных клинических исследований указывают на отсутствие увеличения массы тела у пациентов, леченных небивололом.

### Нефропротективный эффект

В отличие от других БАБ небиволол способен расширять как приносящую, так и выносящую артериолу почечного клубочка, что создает предпосылки для нефропротективного действия этого препарата. Указанный эффект связан со стимуляцией пуринорецептора P2Y<sub>1</sub>, ведущего к высвобождению NO из эндотелия почечных клубочков, под воздействием небиволола. Совместное применение



**Рис. 5.** Частота эректильной дисфункции (ЭДФ) у мужчин с АГ исходно и через 3 мес терапии разными БАБ (атенолол 50–100 мг, бисопролол 10 мг, метопролол 100 мг) в сравнении с небивололом (5–10 мг).

небиволола и ингибитора NOS нивелирует воздействие препарата на тонус почечных сосудов [49]. Выявлено дозозависимое увеличение клубочковой фильтрации, почечного кровотока, экскреции ионов натрия и хлоридов при приеме небиволола. Небиволол положительно влиял на функцию почек не только при АГ, но и у нормотензивных крыс [50]. Это отличает небиволол от “классических” неселективных БАБ (пропранолола), ухудшающих ее, а также от неселективного БАБ с вазодилатирующим эффектом – карведилола, не продемонстрировавшего четкого положительного влияния на почки.

В исследовании YESTONO, включавшем пациентов с АГ и СД 2-го типа ( $n = 2915$ ), была отмечена способность небиволола уменьшать выраженность МАУ на 24,8% (со  $133,0 \pm 11,3$  до  $100,0 \pm 8,5$  мг/сут;  $p < 0,001$ ) на фоне достижения целевых значений АД у 62% больных [41].

### Другие эффекты небиволола

По данным ряда исследований, в 25% случаев возникновение эректильной дисфункции связано с приемом лекарственных средств, среди которых лидирующие позиции занимают тиазидные диуретики и БАБ (в первую очередь неселективные) [51, 52]. Суперселективный небиволол с вазодилатирующим действием выделяют как препарат с положительным влиянием на эректильную дисфункцию [53].

В 12-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании у женатых мужчин с АГ ( $n = 131$ ) небиволол в дозе 5 мг/сут не подавлял сексуальное влечение в отличие от атенолола и его комбинации с хлорталидоном, которые его снижали [54]. На рис. 5 представлена частота развития эректильной дисфункции (от легкой до выраженной) на фоне 3-месячной терапии разными БАБ и небивололом у мужчин с АГ [55]. При терапии небивололом реже развивалась эректильная дисфункция – у 41% пациентов против 62% при приеме других БАБ. В случае развития эректильной дисфункции выраженная ее степень регистрировалась при приеме небиволола в 3,6 раза реже (только у 5% пациентов), чем при приеме других БАБ (у 18% пациентов).

### Заключение

Таким образом, небиволол следует рассматривать как современную модель АГП, в которой выраженное антигипертензивное действие сочетается с положительными гемодинамическими свойствами и многочисленными плейотропными эффектами, противодействующими атеротромбогенезу и метаболическим нарушениям, с хорошим профилем безопасности. Такая разнонаправленная активность небиволола расширяет его терапевтические возможности и обосновывает назначение этого БАБ пациентам с АГ, в том числе с коморбидными состояниями (ИБС, коронарным и периферическим атеросклерозом, СН, МС, СД 2-го типа, эректильной дисфункцией).

### Список литературы

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2013. V. 34. P. 2159–2219.
- Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis // *J. Hypertens.* 2001. V. 37. P. 250–254.
- Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs // *J. Hypertens.* 2006. V. 24. P. 3–10.
- Opie L.H., Schall R. Old antihypertensives and diabetes // *J. Hypertens.* 2004. V. 22. P. 1453–1458.
- Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // *Lancet.* 2004. V. 364. P. 1684–1689.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar hemodynamic properties in hypertensive patients // *Blood Press.* 2004. V. 13. P. 17–32.
- Yusuf S., Peto R., Lewis J. et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985. V. 18. P. 335–371.
- Chan T.Y., Woo K.S., Nicholls M.G. The application of nebivolol in essential hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Int. J. Cardiol.* 1992. V. 35. P. 387–395.
- Weiss R.J., Saunders E., Greathouse M. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage I–II hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled monotherapy trials // *Clin. Ther.* 2011. V. 33. P. 1150–1161.
- Manrique C., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens.* 2009. V. 11. P. 309–315.
- Deedwania P., Shea J., Chen W., Brener L. Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes // *J. Clin. Hypertens.* 2013. V. 15. P. 270–278.
- Kamp O., Sieswerda G.T., Visser C.A. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension // *Am. J. Cardiol.* 2003. V. 92. P. 344–348.
- Nodari S., Metra M., Dei Cas L. Beta-blocker treatment of the patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective randomized comparison of the long-term effects of atenolol versus nebivolol // *Eur. J. Heart Fail.* 2003. V. 5. P. 621–627.
- Cağlar N., Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. V. 15. P. 1359–1368.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al.; 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. V. 26. P. 215–225.

16. Edes I., Gasior Z., Wita K. Effect of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study // *Eur. J. Heart Fail.* 2005. V. 7. P. 631–639.
17. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L., Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension // *Medicographia.* 1999. Issue 59. V. 21. P. 22–29.
18. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol.* 1997. V. 20. № 11. Suppl. 2. P. II-3–10.
19. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennet T. et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide // *J. Hypertens.* 1990. V. 15. P. 486–492.
20. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандамирская А.П., Суворова С.С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертония: терапевтические возможности // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2003. № 2. С. 79–90.
21. Tsao P.S., Wang B., Buitrago R. et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1 // *Circulation.* 1997. V. 6. P. 934–940.
22. Maffei H., Vecchione C., Aretini A. et al. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites // *Am. J. Hypertens.* 2006. V. 19. P. 579–586.
23. Dessy C., Saliez J., Ghisdal P. et al. Endothelial beta-3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol // *Circulation.* 2005. V. 112. P. 1198–1205.
24. Garban H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004. V. 43. P. 638–644.
25. Gosgnach W., Boixel C., Nevo N. et al. Nebivolol induce calcium-independent signaling in endothelial cells by a possible  $\beta$ -adrenergic pathway // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001. V. 38. P. 191–199.
26. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Szczepanska-Konkel M. et al. Third-generation  $\beta$ -blocker stimulation nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux // *Circulation.* 2003. V. 107. P. 2747–2752.
27. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В. Оценка клинической эффективности включения небиволола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II–III функциональных классов // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2005. № 4. С. 52–59.
28. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a  $\beta$ -adrenoceptor antagonist with unique characteristics // *Drug.* 2007. V. 67. P. 1097–1107.
29. Wolf S.C., Sauter G., Preyer M. et al. Influence of nebivolol and metoprolol on inflammatory mediators in human coronary endothelial or smooth muscle cells. Effects on neointima formation after balloon denudation in carotid arteries of rats treated with nebivolol // *Cell. Physiol. Biochem.* 2007. V. 19. P. 129–136.
30. Rizo E., Bairaktari E., Kostoula A. et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertension patients with dyslipidemia: a pilot study // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003. V. 8. P. 127–134.
31. Cirillo P., Golino P., Calabro P. et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation // *Cardiovasc. Res.* 2005. V. 68. P. 47–55.
32. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients // *J. Hypertens.* 2006. V. 24. P. 591–596.
33. Harrison D.G., Ohara Y. Physiologic consequences of increased vascular oxidant stresses in hypercholesterolemia and atherosclerosis: implications for impaired vasomotion // *Am. J. Cardiol.* 1995. V. 75. P. 75B–81B.
34. Cominacini L., Fratta Pasini A., Garbin U. et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. V. 42. P. 1838–1844.
35. Troost R., Schwedhelm E., Rojczyk S. et al. Nebivolol decrease systemic oxidative stress in healthy volunteers // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000. V. 50. P. 377–379.
36. Fratta Passini A., Garbin U., Nava M.C. et al. Nebivolol decrease oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation // *J. Hypertens.* 2005. V. 23. P. 589–596.
37. Rabkin S.W. Mechanisms of action of abrenergin receptor blockers on lipid during antihypertensive drug treatment // *J. Clin. Pharmacol.* 1993. V. 33. P. 286–291.
38. Von Fallois J., Faulhaber H.D. Nebivolol, a beta-blocker of 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 2001. V. 90. P. 435–441.
39. Christlieb A.R., Maki P.C. The effect of beta-blocker therapy on glucose and lipid metabolism // *Prim. Cardiol. Suppl.* 1980. V. 1. P. 47–54.
40. Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиология.* 2003. № 2. С. 40–43.
41. Schmidt A.C., 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. Invest.* 2007. V. 27. P. 841–849.
42. Gryglewski R.J., Uracz W., Marcinkiewicz E. et al. Role of endothelial nitric oxide in pleiotropic action of cardiovascular drug: nebivolol // *Nitric Oxide: Basis Research and Clinical Applications* / Ed. by R.J. Gryglewski, P. Minuz. Amsterdam: IOS Press, 2001. P. 57–69.
43. Falciani M., Rinaldi B., D'Agostino B. et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001. V. 38. P. 922–929.
44. DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care.* 1991. V. 14. P. 173–194.
45. Swislocki A.L. Impaired insulin clearance in essential hypertension // *J. Hum. Hypertens.* 1994. V. 8. P. 185–190.
46. Rocchini A.P., Moorehead C., Katch V. et al. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents // *J. Hypertens.* 1992. V. 19. P. 615–620.
47. Naruse M., Tanabe A., Takagi S. et al. Insulin resistance and vascular function // *Nippon Rinsho.* 2000. V. 58. P. 344–347.
48. Kumada M., Kihara S., Sumitsui S. et al.; Osaka CAD Study Group. Association of hypoadiponectinemia with coronary heart diseases in men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. V. 23. P. 85–89.
49. Feng M.G., Prieto M.C., Navar L.G. Nebivolol-induced vasodilation of renal afferent arterioles involves  $\beta_3$ -adrenergic receptor and nitric oxide synthase activation // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012. V. 303. P. F775–782.
50. Dupont A.G. Carvedilol and the kidney // *Clin. Invest.* 1992. V. 70. Suppl. 1. P. S127–131.
51. Sule S.S., Frishman W. Nebivolol: new therapy update // *Cardiol. Rev.* 2006. V. 14. P. 259–264.
52. Grimm R.H. Jr., Grandits G.A., Prineas R.J. et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Hypertension.* 1997. V. 29. № 1. Pt. 1. P. 8–14.
53. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* 2009. V. 27. P. 2112–2158.
54. 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. V. 25. P. 409–415.
55. Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients // *Asian J. Androl.* 2006. V. 8. P. 177–182. ●