Клиническая фармакология и клиническая эффективность небиволола – β-блокатора III поколения

М.В. Леонова

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Не одно десятилетие β-блокаторы составляют основу гипотензивной терапии. Эти препараты не только позволяют обеспечивать эффективный контроль **артериального давления** (АД) у больных **артериальной гипертензией** (АГ), но и оказывают благоприятное влияние на органы-мишени АГ и прогноз в целом. Обобщенные данные метаанализов, охватывающих тысячи пациентов, показывают, что гипотензивная терапия β-блокаторами приводит к снижению частоты мозговых инсультов на 42%, а инфарктов миокарда – на 14%. Благодаря этому они остаются средствами первого выбора в лечении АГ.

Исторически β-блокаторы делят на два поколения в зависимости от селективности действия на β_1- и β_2-адренорецепторы. К **I поколению** относятся неселективные β-блокаторы, оказывающие влияние на оба подтипа рецепторов, а ко **II поколению** относятся селективные β_1-адреноблокаторы, называемые кардиоселективными.

Перспективы применения β-блокаторов в кардиологии связаны с использованием именно кардиоселективных β_1-адреноблокаторов. По данным ряда исследований они имеют преимущества перед неселективными β-блокаторами по выраженности гипотензивного действия и меньшей частоте нежелательных эффектов. Различия в эффективности β-блокаторов у больных АГ связаны с неодинаковым влиянием на общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС): селективные β_1-блокаторы не оказывают существенного влияния на ОПСС, а неселективные за счет блокады β_2-рецепторов сосудов могут даже усиливать вазоконстрикцию и повышать ОПСС.

В 1990-х годах появились новые β-блокаторы с наличием дополнительных вазодилатирующих свойств, которые стали относить к **III поколению** (табл. 1). Их эффективность при лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний (например,

Таблица 1. Поколения β-блокаторов

Поколение	Характеристики (сравнительная активность в отношении β_1- и β_2-рецепторов)	Препараты
Первое	Неселективные ($\beta_1 = \beta_2$)	Пропранолол, тимолол
Второе	Кардиоселективные ($\beta_1/\beta_2 > 10$)	Метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол
Третье	Неселективные и β_1-селективные с дополнительным вазодилатирующим действием	Лабетолол, карведилол, небиволол, целипролол

сердечной недостаточности) активно изучается в настоящее время. Небиволол является представителем этого нового поколения β-блокаторов.

Фармакология небиволола

Изучение фармакологических свойств небиволола в экспериментальных исследованиях показало, что небиволол является наиболее **высокоселективным** среди других β-блокаторов. Сила связывания небиволола с β_1-адренорецепторами почти в 290 раз превосходит силу его связывания с β_2-адренорецепторами. Это в 19 раз более высокая степень селективности к β_1-адренорецепторам, чем у атенолола.

Коэффициенты селективности β-блокаторов к β_1-адренорецепторам:

пиндолол	1,9
пропранолол	1,9–3,2
целипролол	4,8
атенолол	15
метопролол	25
бисопролол	26
небиволол	288

Небиволол отличается от других β-блокаторов наличием **вазодилатирующего действия**, которое не связано с его β-блокирующей активностью. Вазодилатирующие свойства β-блокаторов III поколения могут быть реализованы несколькими механизмами. Во-первых, вазодилатация может быть результатом агонизма к β_2-адренорецепторам в резистивных сосудах (целипролол). Во-вторых, вазодилатация может осуществляться через другие типы рецепторов, регулирующих сосудистый тонус, – за счет антагонизма к α_1-адренорецепторам (лабетолол, карведилол). В-третьих, вазодилатирующее действие может быть связано с влиянием на эндотелиальную функцию. В экспериментальных исследованиях было установлено, что вазодилатирующее действие небиволола связано с высвобождением в артериях эндотелиального релаксирующего фактора – окиси азота (NO), которая образуется из L-аргинина с помощью NO-синтазы. Потенцирование небивололом NO-синтазы опосредуется через увеличение внутриклеточного содержания кальция, а дополнительные антиоксидантные свойства небиволола способствуют стабилизации NO.

Фармакодинамика небиволола

Почти все β-блокаторы имеют оптические изомеры. Небиволол представляет собой рацемическую смесь D- и L-изомеров. Если у большинства других β-блокаторов активностью обладает преимущественно D-изомер, то в случае небиволола фармакологической активностью обладают оба изомера и свойства их различны: D-изомер имеет в 100 раз бо́льшую β-блокирующую активность, чем L-изомер. При изучении фармакодинамики изомеров небиволола в клинических условиях было выявлено, что D-изомер, подобно всем β-блокаторам, увеличивает ОПСС и снижает сердечный выброс и ударный объем, тогда как L-изомер имеет противоположные фармакодинамические эффекты – он в большей степени стимулирует синтез NO, в результате чего достигается модулирующее влияние на эндотелиальную функцию. Рацемическая смесь, составляющая небиволол, не повышает ОПСС, а, напротив, снижает его и оказывает благоприятное влияние на функцию левого желудочка, улучшая ударный объем, сердечный индекс и диастолическую функцию. Небиволол увеличивает фракцию выброса, в противоположность атенололу, что связывают с L-изомером. Предполагают, что влияние небиволола на функцию миокарда связано не только с β-блокадой и наличием вазодилатирующих (эндотелийзависимых) свойств, но и с модулированием функции эндокардиального эндотелия.

Ранние исследования вазодилатирующего действия небиволола у здоровых добровольцев показали, что при внутривенном или внутриартериальном введении препарат вызывает дозозависимое расширение артериальных и венозных сосудов, опосредованное через NO. Вазодилатирующий эффект небиволола проявлялся в различных регионах сосудистого и микроциркуляторного русла и сопровождался увеличением эластичности артерий, что было подтверждено и у пациентов с АГ. Доказательства NO-зависимого механизма вазодилатирующего эффекта небиволола были получены не только в экспериментальных исследованиях, но и в клинических условиях с помощью тестов с ацетилхолином – ингибитором синтеза NO. Гемодинамическая разгрузка миокарда, вызываемая небивололом, снижает потребность миокарда в кислороде, способствует повышению сердечного выброса у больных с диастолической дисфункцией миокарда и сердечной недостаточностью. Именно способность модулировать сниженную продукцию окиси азота, обладающей ангиопротективными и вазодилатирующими свойствами, является основой антиатеросклеротического действия препарата.

Увеличение сердечного выброса и ударного объема под влиянием небиволола обусловлено не только гемодинамическими эффектами, но и его особым влиянием на функцию миокарда. В отличие от других β-блокаторов небиволол улучшает систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, что было показано в клинических исследованиях у больных АГ с наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), а также у пациентов с сердечной недостаточностью. У больных с нарушением функции левого желудочка небиволол уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС), конечное диастолическое давление в полости левого желудочка и систолическое АД, а также увеличивает ударный объем.

В исследованиях, посвященных изучению вазодилатирующего эффекта небиволола у больных АГ, было показано, что небиволол в дозе 5 мг/сут вызывает достоверное снижение индекса сосудистой резистентности, увеличение сердечного индекса и усиление микрососудистого кровотока в различных отделах сосудистого русла. Подобные эффекты отсутствовали у атенолола (в дозе 50 мг/сут) и бисопролола (в дозе 10 мг/сут), а степень снижения АД при лечении всеми препаратами не различалась.

Сравнение небиволола с атенололом в клинических исследованиях показало, что для достижения разных фармакодинамических эффектов эквивалентные дозы неодинаковы. Если для снижения ЧСС (как показателя степени блокады β-адренорецепторов) эквивалентные дозы составляют 5 мг небиволола и 25 мг атенолола, то для снижения диастолического АД (ДАД) на 10% 5 мг небиволола эквивалентны 100 мг атенолола, что доказывает наличие у небиволола дополнительных вазодилатирующих свойств.

Таким образом, небиволол обладает клинически значимыми преимуществами перед другими β-блокаторами. Наличие у небиволола NO-зависимого вазодилатирующего эффекта может иметь большое значение для больных АГ, так как окись азота играет протективную роль в отношении кардиоваскулярных факторов риска и особенно развития атеросклероза. Восстанавливая равновесие в системе окиси азота, небиволол может устранять дисфункцию эндотелия у больных АГ как в артериальном, так и в микроциркуляторном русле и оказывать органопротективное действие. Способность небиволола уменьшать ОПСС и увеличивать сердечный выброс может иметь важное значение у больных АГ, стенокардией и сердечной недостаточностью, а влияние на высвобождение NO – при нарушениях эндотелиальной функции (у

Таблица 2. Сравнительная фармакокинетика β-блокаторов III поколения

Препараты	Липо-фильность	Биодоступ-ность, %	Активные метаболиты	Связь с белками плазмы, %	$T_{1/2}$, ч	Элиминация почками, %
Лабетолол	+	40	–	50	4	35
Карведилол	+	25	+	95	7	15
Целипролол	–	50	–	25	5	23,5*
Небиволол	+	12	+	98	10	38

* В активном виде.

больных сахарным диабетом, гиперхолестеринемией и АГ).

Фармакокинетика небиволола

Небиволол является высоколипофильным β-блокатором. После приема внутрь он быстро и хорошо всасывается; пища не влияет на всасывание небиволола, однако биодоступность препарата невысокая вследствие пресистемного метаболизма в печени.

Пресистемный метаболизм небиволола происходит путем гидроксилирования, которое подвержено выраженному генетическому полиморфизму. Изомеры небиволола метаболизируются в разной степени, поэтому метаболизм L-изомера в большей степени зависит от полиморфизма гидроксилирования, чем D-изомера. По скорости гидроксилирования небиволола различают два фенотипа: “быстрые” и “медленные” метаболизаторы. Биодоступность небиволола у “медленных” метаболизаторов составляет 96%, так как они не способны к гидроксилированию небиволола; у “быстрых” – всего 12%. В результате гидроксилирования у “быстрых” метаболизаторов образуются гидроксиметаболиты небиволола, которые также обладают фармакологической активностью, поэтому, как показывают клинические исследования, фармакодинамические различия между “быстрыми” и “медленными” метаболизаторами нивелируются.

Метаболизм небиволола сложный и осуществляется с участием цитохрома CYP3A4, который подвержен воздействию индукторов и ингибиторов метаболизма. В частности, H_2-блокатор циметидин может ингибировать CYP3A4, подавляя метаболизм небиволола, что сопровождается увеличением его биодоступности.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) небиволола составляет 10–11 ч: у D-изомера – 9,7 ч; у L-изомера – 12,1 ч; у “медленных” метаболизаторов $T_{1/2}$ увеличивается в 5 раз. $T_{1/2}$ активных гидроксиметаболитов D- и L-изомеров достигает 15,6 и 17,1 ч соответственно, у “медленных” метаболизаторов он увеличивается в 2 раза.

Экскреция небиволола осуществляется почками на 38% и желудочно-кишечным трактом на 45%, причем экскреция неизмененного препарата составляет лишь 0,5% (табл. 2). Клиренс небиволола около 70 л/ч, что свидетельствует о значительной роли печеночного клиренса. Поэтому нарушения клиренса небиволола и увеличение $T_{1/2}$ наблюдаются при нарушении его печеночного метаболизма и у “медленных” метаболизаторов.

Фармакокинетика небиволола во многом зависит от активности печеночного метаболизма, поэтому имеются существенные различия его концентрации в плазме после однократного и повторных приемов. При повторных приемах максимальная концентрация в плазме существенно возрастает: для D-изомера на 25%, для L-изомера на 45%. Причинами этого являются кумуляция небиволола и образование активных длительнодействующих метаболи-

тов. В этой связи фармакодинамические эффекты небиволола достоверно отличаются в зависимости от количества принятых доз: при повторных приемах наблюдается достоверно большее урежение ЧСС, чем после приема однократной дозы.

Эффективность небиволола при АГ

Гипотензивная эффективность небиволола изучалась в многочисленных несравнительных и сравнительных, открытых и слепых плацебоконтролируемых исследованиях у больных с мягкой и умеренной АГ (с наличием или отсутствием ГЛЖ и сопутствующих заболеваний).

Исследования дозозависимости гипотензивного действия небиволола показали, что наиболее эффективны дозы 2,5–10 мг/сут. Достоверных различий гипотензивной эффективности доз 5 и 10 мг не было отмечено – как по степени снижения ДАД, так и по числу ответивших на терапию (снижение ДАД на 10% или 10 мм рт. ст.).

Гипотензивное действие небиволола развивается уже после 1-й недели лечения; при длительном лечении вплоть до 12 мес эффект стабильно удерживается. Важно отметить, что синдром отмены в виде “обострения” АГ после прекращения приема небиволола не наблюдается, при этом АД медленно (в течение 1 мес) возвращается к исходному уровню. Доля пациентов, ответивших на монотерапию небивололом, составляет через 4 нед лечения 58–65% и при продолжении лечения увеличивается до 81%.

Небиволол обеспечивает адекватный 24-часовой контроль АД у больных с АГ. Показатель стабильности гипотензивного действия Т/Р (отношение остаточного эффекта к пиковому эффекту) у небиволола

Таблица 3. Сравнительная гипотензивная эффективность небиволола и других антигипертензивных препаратов

Препараты	Дозы, мг / сут	n	Длительность лечения, нед	Снижение САД / ДАД, мм рт. ст.	Гипотензивный эффект
Сравнение с другими β-блокаторами					
Небиволол	5	15	24	25,7/17,9	Равный
Атенолол	50	15		28,7/18,8	
Небиволол	5	24*	24	22,5/17,3	Равный
Атенолол	100	24*		22,5/17,1	
Небиволол	5	119	4	16/12	Равный
Атенолол	50	124		17/11	
Небиволол	5	73	12	20/17	Больше
Метопролол	200	67		15/16	у небиволола
Сравнение с антигипертензивными препаратами других групп					
Небиволол	2,5–10	14	8	13,9/11,7	Равный
Лизиноприл	10–40	15		17,8/9,9	
Небиволол	5	211	12	13,3/11,7	Равный
Нифедипин ретард	40	209		15/11,2	
Небиволол	5	208	12	15/12,3	Больше
Эналаприл	10	211		12/9,9	у небиволола
Небиволол	5	82	28	11,1/11,3	Равный
Эналаприл	10	81		10/9,6	

* Пациенты с ГЛЖ.
Обозначения: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

составляет 70–90%, что сравнимо с нифедипином замедленного высвобождения и превосходит аналогичный показатель для эналаприла.

Как и у других β-блокаторов, гипотензивное действие небиволола сопровождается гуморальными эффектами – снижением в плазме уровней ренина и альдостерона.

Известно, что β-блокаторы приводят к снижению клубочковой фильтрации, что при АГ является нежелательным эффектом, так как это препятствует снижению АД и увеличивает риск поражения почек (как органа-мишени АГ). Небиволол благодаря наличию вазодилатирующих свойств не влиял на показатели почечной гемодинамики (сопротивление почечных артерий, клубочковая фильтрация, почечный кровоток, фильтрационная фракция) у больных с нормальной и нарушенной почечной функцией на фоне АГ.

В сравнительных исследованиях гипотензивной эффективности небиволола с другими β-блокаторами показано, что у больных с мягкой и умеренной АГ небиволол в дозе 5 мг/сут вызывает такое же снижение ДАД, как атенолол (50–100 мг/сут), и превосходит метопролол по гипотензивному эффекту и числу ответивших на терапию. Небиволол показал равный гипотензивный эффект с нифедипином замедленного высвобождения (в дозе 40 мг/сут) при лучшей переносимости терапии и не уступал по эффективности ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлу и эналаприлу (табл. 3).

Эффективность небиволола при сердечной недостаточности

В течение долгого времени применение у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) β-блокаторов считалось противопоказанным в связи с наличием у этих препаратов отрицательного инотропного эффекта. Патогенетическим обоснованием к применению β-блокаторов при ХСН служит повышение активности симпатической и ренин-ангиотензиновой систем. В конце 1990-х годов были инициированы первые клинические исследования, посвященные изучению отдаленной эффективности β-блокаторов у пациентов с ХСН, результаты которых доказали улучшение прогноза у больных после добавления к терапии кардиоселективных β-блокаторов (бисопролола, карведилола и метопролола).

Фармакодинамические эффекты небиволола обеспечивают не только гипотензивное действие, но также улучшение систолической и диастолической функции миокарда. В небольших исследованиях у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса (<40%) небиволол приводил к достоверному увеличению фракции выброса – как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с атенололом.

В крупном исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) впервые оценено влияние небиволола на заболеваемость и смертность пожилых больных с ХСН. В исследовании участвовали 2128 пациентов старше 70 лет (средний возраст 76,1 года), имеющих фракцию выброса ≤35% и получающих постоянную фармакотерапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и др.). Более 90% пациентов относились к II–III функциональному классу ХСН по классификации NYHA, более 65% имели ишемическую болезнь сердца (43% перенесли инфаркт миокарда), около 60% имели АГ. Пациенты были рандомизированы в две группы: одна из них получала небиволол, доза которого титровалась от 1,25 до 10 мг, другая – плацебо. Средняя длительность лечения составила 21 мес. Первичная конечная (комбинированная) точка исследования – общая смертность и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследова-

Таблица 4. Частота различных исходов у пациентов с ХСН в исследовании SENIORS

Исходы	Группа небиволола (n = 1067)	Группа плацебо (n = 1061)	Относительный риск
Первичная конечная точка (общая смертность и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний)	31,1%	35,3%	0,86*
Вторичные конечные точки			
общая смертность	15,8%	18,1%	0,88
сердечно-сосудистая смертность	11,5%	13,7%	0,84
госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний	24,0%	26,0%	0,90
сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний	28,6%	33,0%	0,84*

* Снижение риска в группе небиволола достоверно.

ния SENIORS показали, что небиволол достоверно снижает абсолютную частоту наступления первичной конечной точки на 4,2% по сравнению с плацебо, а относительный риск – на 14% (табл. 4), причем преимущества лечения небивололом проявились уже через 6 мес терапии. Переносимость небиволола у пожилых пациентов с ХСН была хорошей, средняя достигнутая доза небиволола составила 7,7 мг, при этом более 80% пациентов получали дозу более 5 мг и 68% – дозу 10 мг.

Нежелательные эффекты и переносимость небиволола

Общая частота нежелательных эффектов небиволола колеблется от 20 до 48,6%. Наиболее часто нежелательные эффекты наблюдались со стороны сердечно-сосудистой системы (10–12%): головная боль, головокружение, слабость; вместе с тем ортостатических реакций, несмотря на вазодилатирующие свойства препарата, не отмечено. В дозах 2,5–10 мг/сут небиволол не приводил к развитию брадикардии и нарушениям проводимости. Небиволол практически лишен нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы: он не вызывал свойственных липофильным β-блокаторам нарушений сна или кошмарных сновидений. Единственным неврологическим расстройством, отмечавшимся у пациентов, были парестезии (частота 2–6%). Сексуальные расстройства возникали с частотой, не отличающейся от плацебо (<2%). Не было выявлено изменений со стороны липидного спектра плазмы крови: общий уровень холестерина и его фракций не изменялся на фоне терапии небивололом; в одном исследовании отмечено снижение уровня холестерина на 5–8%, в других – незначительное повышение концентрации триглицеридов (на 3–8%).

Рекомендуемая литература

Collins R., Peto R., McMahon S. et al. Antihypertensive therapy: effects on stroke and coronary heart disease // Textbook of Hypertension / Ed. by Swales J.D. Oxford, 1994. P. 1156–1164.

Fizgerald J.D. The applied pharmacology of beta-adrenoreceptor antagonists (beta-blockers) in relation to clinical outcomes // Cardoivasc. Drugs Ther. 1991. V. 5. P. 561–576.

Flather M.D., Shibat M.C., Coats A.J.S. 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.

Himmelmann A., Hender T., Snoeck E. et al. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral D- and L-nebivolol in hypertensive

patients // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996. V. 51. P. 259–264.

McNeely W., Goa K.L. Nebivolol in the management of essential hypertension // Drugs. 1999. V. 57. № 4. P. 633–651.

Stoleru L., Wijns W., van Eyll C. et al. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993. V. 22. P. 183–190.

Uhlir O., Dvorac I., Gregor P. et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial // J. Cardiac Failure. 1997. V. 3. № 4. P. 271–276.

van Bortel L.M.A.B., de Hoon J.H.J.M., Kool M.J.F., Wijnen J.A.G. Pharmacological properties of nebivolol in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997. V. 51. P. 379–384.

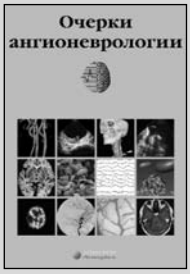
van de Water A., Janssens W., van Nueten J. et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent and selective β_1-adrenergic antagonist // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1988. V. 11. № 5. P. 552–563.

van Nueten L., Dupont A.G., Vertommen C. et al. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension // J. Hum. Hypertens. 1997. V. 11. P. 139–144.

van Peer A., Snoeck E., Woestenborghs R. et al. Clinical pharmacokinetic of nebivolol: a review // Drug Invest. 1991. V. 3. Suppl. 1. P. 25–30.

Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients // Blood Pressure. 2004. V. 13. Suppl. 1. P. 18–33.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



***Очерки ангионеврологии* / Под ред. З.А. Суслиной**

Настоящее руководство подготовлено коллективом сотрудников Института неврологии РАМН – ведущих специалистов страны в области цереброваскулярных заболеваний. Представлено современное состояние ангионеврологии как самостоятельного раздела клинической неврологии и нейронаук, дана исчерпывающая информация о фундаментальных (патофизиология, патоморфология, молекулярная генетика) и клинических аспектах нарушений мозгового кровообращения, а также обобщен собственный многолетний опыт авторов по наиболее актуальным проблемам эпидемиологии, диагностики, лечения, реабилитации и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Руководство подытоживает развитие ангионеврологии в XX столетии, представляет ее сегодняшний уровень и перспективы на ближайшие годы. Особое внимание уделено новейшим медицинским технологиям (нейро- и ангиовизуализация, гемореология, ангиохирургия и реабилитация, ДНК-диагностика и др.). 368 с., ил.

Для неврологов, кардиологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области функциональной и лучевой диагностики, а также врачей других специальностей, интересующихся проблемами сосудистой патологии мозга.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.