

РОЛЬ НЕБИВОЛОЛА

В КОНТРОЛЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И СНИЖЕНИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

После открытия американскими учеными α - и β -адренорецепторов (R.Ahlgust, P.Raymond, 1948), чувствительных к катехоламинам, в 1962 г. был создан первый клинически эффективный β -адреноблокатор (БАБ) пропранолол (Индерал) для лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) и стенокардией. В дальнейшем за разработку первых БАБ и их значимость при лечении сердечно-сосудистых заболеваний группа ученых во главе с шотландским фармакологом J.Black в 1988 г. была удостоена Нобелевской премии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, стенокардия, артериальная гипертензия, небиволол

Нобелевский комитет высоко оценил значение БАБ для кардиологии, особо отметив, что «создание β -блокаторов является высочайшим прорывом в лечении сердечных заболеваний со времен открытия дигиталиса 200 лет назад».

За истекшие 45 лет было создано несколько десятков БАБ с уточненными показаниями, выявленными побочными эффектами и противопоказаниями. В настоящее время достаточно четко определены показания к назначению БАБ при патологии сердечно-сосудистой системы. Благодаря чрезвычайно выраженному антиишемическому и антиангинальному действию БАБ рекомендуется применять в лечении больных:

- со стабильной стенокардией любого функционального класса;
- с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ИМ);
- для вторичной профилактики ИБС после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда;
- с артериальной гипертензией, особенно на фоне тахикардии, в т.ч. у беременных;
- в качестве антиаритмического препарата (класс II) в лечении желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, контроля ЧСС при мерцательной тахикардии;
- с хронической сердечной недостаточностью;
- с гипертонической кардиомиопатией.

Кроме того, БАБ нашли широкое применение при лечении глаукомы, пролапсе митрального клапана, аневризмы аорты, гипертиреозе, синдроме удлиненного интервала QT, циррозе печени в качестве базисной терапии для уменьшения портальной гипертензии и профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и геморроидальных узлов, при лечении мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома и др.

Однако в течение последних нескольких лет продолжается спор о месте БАБ в лечении АГ. А все началось с того,

что врачи Великобритании на основании результатов исследований с участием ателолола, метопролола тартрата, пропранолола и пиндолола в июне 2006 г. исключили их из препаратов первого ряда для лечения АГ, переместив их на 4-е место, т.к. указанные БАБ менее других предотвращали сердечно-сосудистые осложнения. Можно смело возразить, что перечисленные препараты являются не самыми современными, чтобы судить об этом классе в целом, т.к. есть БАБ с особыми свойствами, обладающие наибольшей терапевтической эффективностью и безопасностью. В 2010 г. экспертами Европейского общества по гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) были приняты новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии. Согласно этим рекомендациям целью лечения больных с АГ является не только достижение нормального уровня АД, но и защита поврежденных органов-мишеней и обеспечение максимально возможного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности. В настоящее время рекомендуется применять следующие антигипертензивные средства:

- ингибиторы АПФ;
- тиазидные и тиазидоподобные диуретики;
- β -адреноблокаторы;
- антагонисты кальция;
- блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

α -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов имеют небольшую доказательную базу и не являются основными препаратами для снижения АД. Таким образом, БАБ входят в первую тройку жизненно важных лекарственных средств в лечении АГ. В настоящее время в России в клинической практике представляют интерес БАБ II (биспролол, метопролол сукцинат) и III поколения (небиволол, карведилол), обладающие дополнительными вазодилатирующими свойствами. Карведилол — неселективный β -адреноблокатор, вызывает снижение тонуса сосудов за счет блокады α_1 -адренорецепторов, небиволол — за счет усиления синтеза эндотелием оксида азота [2]. Многочисленные

клинические исследования показали, что кардиопротективные эффекты БАБ не зависят от наличия или отсутствия у них β_1 -селективности. Доказано, что из всех дополнительных свойств имеют значение: липофильность, вазодилатирующий эффект, отсутствие внутренней симпатомиметической активности (ВСА). Примером такого БАБ является небиволол (Небилет, Berlin-Chemie/Menarini). Препарат обладает особыми свойствами, которых при всей их совокупности нет ни у одного БАБ.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕБИВОЛОЛА

Антигипертензивный эффект небиволола осуществляется с помощью следующих механизмов:

- уменьшение сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежение числа сердечных сокращений (ЧСС);
- снижение активности ренина и, как следствие, снижение уровня ангиотензина II;
- блокада пресинаптических β -адренергических рецепторов, ведущая к снижению выброса норадреналина;
- уменьшение периферического сосудистого сопротивления;
- снижение венозного тонуса;
- влияние на сосудодвигательные центры продолговатого мозга;
- увеличение высвобождения вазодилатирующих факторов — главным образом оксида азота и простагландинов E_2J_2 , предсердного натрийуретического фактора и др.;
- уменьшение объема циркулирующей крови;
- изменение чувствительности барорецепторов;
- ослабление прессорного действия катехоламинов при физической нагрузке и при стрессе.

Небиволол — суперселективный β_1 -адреноблокатор, липофильный, без ВСА, с вазодилатирующими свойствами за счет модуляции синтеза оксида азота (NO) в эндотелии сосудов. Его β_1 -селективность, доказанная *in vitro* с тканями сердца человека, составляет 1:22—46 (K.Brixius и соавт., 2001) [3], что в 3—20 раз превышает другие кардиоселективные БАБ. Активное вещество небиволола — рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D- и L-небиволола. D-димер вызывает блокаду β_1 -адренорецепторов, снижая АД, урежая ЧСС, а L-небиволол обеспечивает легкое вазодилатирующее действие за счет модуляции синтеза NO сосудистым эндотелием. Препарат после приема внутрь быстро всасывается, достигая максимальной концентрации через 0,5—2 часа. Период полувыведения составляет 10 часов, а его метаболитов — 20 часов, что позволяет принимать небиволол раз в сутки. Обладая липофильностью, небиволол хорошо проникает в ткани и оказывает органопротективные эффекты. Биодоступность препарата находится в пределах 12—90% и зависит от генетически обусловленной способности организма. У «медленных» метаболизаторов биодоступность составляет почти 100%, а у «быстрых» — 12%. Однако связь с белками достаточно высокая и составляет 98%. Препарат имеет двойной путь выведения: 38% выводятся почками в

неактивной метаболизированной форме, 48% — кишечником. Применение небиволола у больных с АГ приводит к снижению уровня ренина и альдостерона в плазме крови. Небиволол соответствует всем требованиям идеального антигипертензивного средства: однократный прием позволяет снижать уровень АД в течение суток, сохраняя нормальный циркадный ритм колебания АД. Достаточно принять 5 мг препарата и можно достигнуть стойкого гипотензивного эффекта без развития эпизодов гипотонии благодаря оптимальному соотношению остаточного (конечного) эффекта (ОЭ) к наибольшему (пиковому) эффекту (НЭ), равному 90%. Считается, что при соотношении ОЭ/НЭ > 60% препарат обладает выраженным антигипертензивным эффектом при приеме 1 раз в сутки. У больных ИБС уменьшает количество приступов стенокардии и потребность в дополнительном приеме нитроглицерина, повышает толерантность к физической нагрузке.

НЕБИВОЛОЛ И СУПЕРСЕЛЕКТИВНОСТЬ

Небиволол конкурентно и избирательно блокирует β_1 -адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов.

Известно, что β_1 -селективные адреноблокаторы в минимальной степени влияют на β_2 - и β_3 -адренорецепторы. Так, блокада β_2 -адренорецепторов вызывает бронхообструкцию, вазоконстрикцию, повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), замедление гликогенолиза и глюконеогенеза, уменьшает секрецию инсулина, увеличивая риск развития сахарного диабета и эпизодов гипогликемии при введении инсулина или других сахароснижающих препаратов. Кроме того, тормозится активность липолиза, что приводит к повышению триглицеридов. В связи с отсутствием влияния на β_2 -адренорецепторы небиволол оказывает наименьшее влияние на бронхиальную проходимость, сосуды, печень, метаболизм глюкозы и липидов при длительном приеме [2, 3, 4].

Установлено, что небиволол оказывает минимальное воздействие на β_3 -адренорецепторы, локализованные в микрососудистом русле сердца, системных артериях, кавернозной части полового члена и опосредующие эндотелий-зависимую вазодилатацию на катехоламины, не вызывая эректильной дисфункции у мужчин с АГ. Также β_3 -адренорецепторы находятся в коричневой жировой ткани и влияют на липолиз и термогенез. Поэтому в связи с отсутствием влияния на β_2 - и β_3 -адренорецепторы небиволол является препаратом первого ряда у больных с АГ в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом (СД) 2 типа, метаболическим синдромом, не вызывая эректильной дисфункции [5, 6, 7, 8].

НЕБИВОЛОЛ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Известно, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) развивается на самых ранних этапах сердечно-сосудистого континуума и является генерализованным, универсальным меха-

низмом, который определяет дальнейшее прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, АГ, ХСН, поскольку способствует повышению ОПСС, нарушению кровообращения и атеросклерозу. Причем даже на ранних стадиях неосложненной АГ имеет место ухудшение функции эндотелия, при прогрессировании АГ и присоединении других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) ЭД нарастает как снежный ком, приводя к потере способности мелких и крупных сосудов к вазодилатации [10, 11].

ЭД — это системный процесс, характеризуется дисбалансом между продукцией вазодилатирующих и антипролиферативных факторов: оксида азота, простагличина, тканевого активатора плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов: эндотелина-1, супероксид-аниона, тромбосана А2, ингибитора тканевого активатора плазминогена — с другой. Наиболее значимым агентом является NO, за открытие ключевой роли которого в сердечно-сосудистом континууме была присвоена Нобелевская премия в 1998 г. Оксид азота обладает ангиопротективными свойствами и вазодилатирующими эффектами, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, агрегацию и адгезию тромбоцитов, оказывает антиатерогенное и противовоспалительное действие.

При развитии ЭД снижается выработка NO, дефицит которого способствует развитию патологических процессов с ослаблением вазодилатации, нарастанию процессов ремоделирования в сосудистой стенке, миокардиальной ишемии, приводя к развитию атеросклероза и атеротромбоза у больных с АГ.

В настоящее время доказано, что ЭД может способствовать развитию и прогрессированию инсулинорезистентности (ИР). Гиперинсулинемия, стимулирующая в условиях АГ повреждающие сосудистые эффекты через стимуляцию

факторов роста, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию фибробластов, увеличение синтеза коллагена, накопление внеклеточного матрикса, приводит к развитию гипертрофии левого желудочка, ремоделированию сосудов, спазму артериол и повышению ОПСС.

Небиволол модулирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего фактора — оксида азота в сосудистом эндотелии как в крупных, так и мелких (резистивных) артериях при участии кальций-зависимого механизма. В меньшей степени препарат вызывает и дилатацию вен. С одной стороны, небиволол увеличивает активность NO-синтазы, способствующей образованию NO из L-аргинина, а с другой — снижает разрушение оксида азота супероксидными радикалами [12].

В последние годы уточнены новые механизмы, способствующие увеличению биодоступности NO. Так, после открытия β_3 -адренорецепторов в коронарных микрососудах человека, активация которых приводит к эндотелий-зависимой и NO-зависимой вазодилатации, S.Dessy и соавт. (2005) в эксперименте показали, что небиволол положительно влияет на эти рецепторы. Препарат расширял коронарные микрососуды и стимулировал неоангиогенез. Подобных эффектов не отмечено у других БАБ, блокирующих β_1 - и β_2 -рецепторы [18].

В другом исследовании H.Garban и соавт. (2004) показали, что эндотелий-зависимый ответ сосудов при приеме небиволола связан в какой-то степени с его взаимодействием с эстрогеновыми рецепторами, способствуя увеличению их сродства к эстрадиолу с последующим сосудорасширяющим эффектом.

Кроме того, удалось доказать, что небиволол на эндотелиальных клетках пуповины человека индуцирует PGI₂, вызывающий вазодилатирующий эффект и, возможно, активацию простагличинового пути, приводящего к дополнительным кардиопротективным эффектам.

Удобство - это легко

- Эффективная терапия пациентов с АГ, ИБС, ХСН (в составе комбинированной терапии).
- Высокая безопасность терапии пациентов с сопутствующими заболеваниями:
 - сахарный диабет
 - метаболический синдром
 - ХОБЛ
- Увеличение приверженности пациентов к лечению:
Первый в России в трех дозировках

Небилонг (небиволол)

*Кардиоселективный β_1 блокатор
последнего поколения
с вазодилатирующими свойствами*



Также была установлена способность небиволола вызывать дозозависимое увеличение клубочковой фильтрации, почечного кровотока, экскреции Na и хлоридов, что связывают со стимуляцией с помощью АТФ пуриновых рецепторов (P2Y), ведущей к высвобождению NO из эндотелия микрососудов почечных клубочков и их вазодилатации (L.Calinowski и соавт., 2003). Такое уникальное позитивное влияние препарата на почечный кровоток способствует дополнительному гипотензивному эффекту.

Известно, что у больных АГ, атеросклерозом, ИБС, СД 2 типа, МС снижен уровень адипонектина, повышена концентрация Р-селектина и накапливаются активные свободные радикалы кислорода, приводящие к оксидативному стрессу с повышением уровня малонового диальдегида, что увеличивает риск развития ИБС в 2–3 раза. На современном уровне адипонектин рассматривается в качестве кардиоваскулярного протекторного вещества, дефицит которого связан с ЭД.

В 2006 г. T.Celik и соавт. в эксперименте впервые обнаружили у небиволола способность повышать уровень плазменного адипонектина при АГ, что объясняет положительное влияние его на ИР, антиатерогенное и противовоспалительное свойства.

Небиволол способствует снижению Р-селектина — молекулы адгезии, отвечающей за взаимодействие эндотелия и тромбоцитов. Кроме того, препарат уменьшает оксидативный стресс, наблюдаемый при ХОБЛ, снижая содержание малонового диальдегида.

Таким образом, небиволол корректирует ЭД благодаря следующим эффектам:

- увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS);
- замедление снижения оксида азота супероксидными радикалами;
- активация β_3 -адренорецепторов в коронарных микрососудах, опосредуя увеличение ионов кальция, необходимого для активации eNOS;

- взаимодействие с рецепторами к эстрадиолу, расположенными на эндотелиальных клетках, активация простагландинового пути за счет индукции PGI₂;
- стимуляция пуриновых рецепторов (P2Y), ведущая к высвобождению оксида азота из эпителия микрососудов почечных клубочков;
- устранение оксидативного стресса, повышение содержания адипонектина и снижение Р-селектина.

Применение небиволола приводит к нормализации функции эндотелия и устранению окислительного стресса. Вышесказанное еще раз доказывает, что небиволол может являться препаратом выбора для лечения ХСН у больных с кардиопульмональной патологией [6, 7, 9].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

С 2007 г. небиволол занимает особое место в рекомендациях ЕОК по лечению АГ [3].

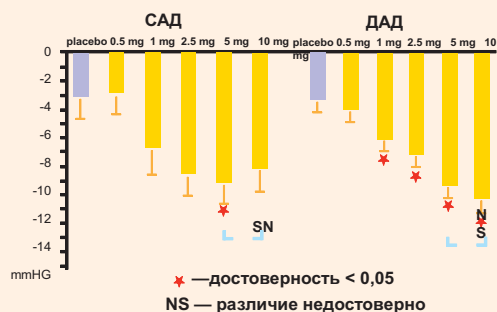
Применение небиволола при лечении АГ основывается на данных доказательной медицины. В сравнительных исследованиях с плацебо у больных мягкой и умеренной АГ в дозе 2,5–5–10 мг/сут препарат эффективно снижал САД и ДАД, причем не было достоверных различий в снижении АД при приеме 5 и 10 мг, что позволяет считать оптимальной дозу небиволола 5 мг/сут, снижающей АД сист. на 10–27 мм рт.ст., АД диаст. на 9–18 мм рт.ст. (рис. 1).

В рандомизированных двойных слепых исследованиях сравнивали препарат в дозе 5 мг/сут с другими антигипертензивными средствами из класса иАПФ (эналаприл — 10 мг/сут и лизиноприл — 20 мг/сут), блокаторов ангиотензина II (лозартан — 50 мг/сут), антагонистов кальция (амлодипин — 5–10 мг/сут и нифедипин-ретард — 40 мг/сут), БАБ (атенолол — 50–100 мг/сут, метопролол — 100–200 мг/сут, бисопролол — 5 мг/сут), где было показано, что антигипертензивный эффект был приблизительно одинаков. Так, нормализация АД на фоне лечения небивололом достигалась у 37–91%, а при применении других антигипертензивных препаратов — у 42–87% [9, 14, 15]. Кроме того, было установлено, что небиволол по сравнению с другими средствами значительно лучше переносился, оказывал более благоприятные изменения в центральной гемодинамике с выраженным снижением ОПСС, давления в легочной артерии, уменьшением ГЛЖ и других органопротективных эффектов.

В работах отечественных авторов [11, 14] был доказан выраженный эффект небиволола по влиянию на эндотелиальную функцию у больных с АГ.

Необычное свойство препарата, выявленное при исследованиях, — это профилактика развития ортостатической гипотензии, которая может приводить к срывам механизмов мозговой ауторегуляции кровотока, вплоть до развития транзиторной ишемической атаки, особенно у больных с АГ пожилого возраста. С клинической точки зрения небиволол показан в первую очередь больным с симпатикотонией, эндотелиальной дисфункцией, метаболическими наруше-

Рисунок 1. Гипотензивная активность различных доз небиволола*

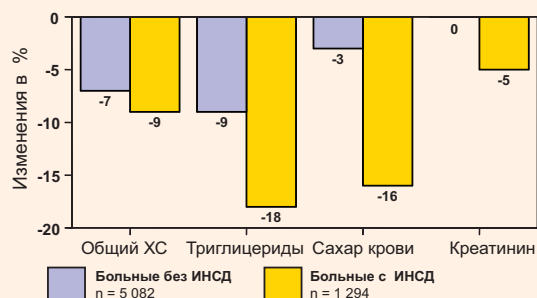


Результаты 4-недельного лечения 509 больных артериальной гипертензией (двойное слепое исследование). Доза 5 мг оказалась оптимальной.

Derman E.W., Noakes T.D., 1989

* Исследования были выполнены с использованием оригинального препарата.

Рисунок 2. Метаболическая нейтральность небиволола*



Fogari et al., J. Hum. Hypert. 11, 753-757, 1997.
Многоцентровое международное исследование небиволола

* Исследования были выполнены с использованием оригинального препарата.

ниями. В последние годы постепенно растет число исследований, подтверждающих клиническую эффективность, безопасность вазодилатирующих БАБ при АГ, играющих важную роль в снижении суммарного сердечно-сосудистого риска у больных с ХСН гипертензивного или ишемического генеза [6].

Так, известно, что у больных с ХСН терапия небивололом сопровождается снижением риска общей смертности, сопоставимым с полученным результатом при приеме биспролола, метопролол сульфата и карведилола [17].

При применении препарата у больных АГ можно выделить следующие особенности:

- при монотерапии небиволол эффективен у 70–80% больных АГ I–II степени;
- антигипертензивный эффект препарата достигается через 2 недели, нарастает к 4-й неделе и сохраняется более года без развития толерантности к нему;
- эффективность лечения не зависит от возраста и пола больного;
- прием пищи не влияет на биодоступность препарата;
- при необходимости через 2 недели дозу препарата можно увеличить до 10 мг, при недостаточном антигипертензивном эффекте небиволол можно комбинировать с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, нифедипин-ретард) или тиазидными диуретиками;

- через 24 часа после приема небиволола его антигипертензивное действие сохраняется до 90%;
- отличная переносимость препарата;
- наличие выраженных органопротективных эффектов;
- метаболическая нейтральность препарата (рис. 2).

В последнее время на фармацевтическом рынке России появились препараты-генерики небиволола, в частности Небилонг. Необходимое требование для любого из генериков — доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату. Хотя на сегодняшний день не все генерики, зарегистрированные в нашей стране, соответствуют мировым стандартам, препарат Небилонг отличается высокой эффективностью, доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату и доступность по цене для большинства пациентов. Небилонг является единственным препаратом на рынке небиволола в России, представленным в 3 дозировках (2,5 мг, 5 мг, 10 мг). Вышеуказанный препарат займет достойное место в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний в России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя сказанное, небиволол вызывает уникальные эффекты: антигипертензивный, антиишемический, антиангинальный, кардио- и вазопротективный, метаболический. Доказанные высокий профиль безопасности и отличная переносимость дают основание применять небиволол у больных с АГ в сочетании с ИБС, атеросклерозом магистральных сосудов головы и сосудов нижних конечностей, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, хронической сердечной недостаточностью, ХОБЛ, нарушением эректильной дисфункции, глаукомой, беременностью. Несмотря на то что стандартные БАБ в настоящее время испытывают не самые легкие времена, по-видимому, новое поколение, такое как небиволол, сможет «спасти репутацию» β-адреноблокаторов, и за ними стоит будущее.



ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации ВНОК. — 2010. — 512 с.
2. Pedersen M.E., Cockcroft J.R. The Vasodilatory beta-blockers. Curr Hypertens Rep 2007; 9: 269–277.
3. Brixius K. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. Br J Pharmacol 2001; 133(8): 1330–8.
4. Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты суперселективного β-блокатора небиволола при лечении артериальной гипертензии и ее осложнений // Consilium medicum — 2007, — №9, — С. 3–10.
5. Аметов Л.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Гемодинамические и клинические эффекты фармакологической модуляции синтеза оксида азота в сосудистом эндотелии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2004. — №5. — С. 39–41.
6. Базиль Я.Н. Роль вазодилатирующих β-адреноблокаторов в контроле АГ и снижении риска сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10(3). — С. 102.
7. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β-адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ИБС с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Российский кардиологический журнал. 2003. — №5. — С. 59–64.
8. Ваулин Н.А. Десять лет изучения Небилета в России. Consilium medicum (кардиология). — 2010. — №11, Т. 12. — С. 76–82.
9. Шмидт А.С. и соавт. Гипотензивный эффект небиволола у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа. Исследование VESTONO. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. — 9(7). — С. 1–8.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.