

Возможности применения небиволола у больных с артериальной гипертонией и её осложнениями

А.Г. Евдокимова, В.В. Евдокимов,
Е.В. Золотарева, Н.Ю. Клевцова

МГМСУ, Москва

После открытия альфа и бета-адренорецепторов (Ahlquist, 1948) чувствительных к катехоламинам в 1962 г. был создан первый клинически эффективный бета-адреноблокатор (БАБ) пропранолол (индерал) для лечения больных с артериальной гипертонией (АГ) и стенокардией. В дальнейшем за разработку первых БАБ и их значимость при лечении сердечно-сосудистых заболеваний группа учёных во главе с J. Blach в 1988 г. была удостоена Нобелевской премии.

За истекшие 45 лет было создано несколько десятков БАБ с уточнёнными показаниями, выявленными побочными эффектами и противопоказаниями. Однако в течение последних нескольких лет продолжается спор о месте БАБ в лечении АГ. А всё началось с того, что врачи Великобритании на основании результатов исследований с участием атенолола, метопролола тартрата, пропранолола и пиндолола в июне 2006 г. исключили их из препаратов 1-го ряда для лечения АГ, переместив их на 4-ое 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, так как есть БАБ с особыми свойствами, обладающие наибольшей терапевтической эффективностью и безопасностью. В 2007 г. экспертами Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (ЕОАГ/ЕОК) были приняты новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии. Согласно этим и отечественным рекомендациям целью лечения больных с АГ является не только достижение нормального уровня АД, но и защита повреждённых органов-мишеней и обеспечение максимально возможного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности. В настоящее время рекомендуется применять следующие антигипертензивные средства:

- 1) ингибиторы АПФ;
- 2) тиазидные и тиазидоподобные диуретики;
- 3) бета-адреноблокаторы;
- 4) антагонисты кальция;
- 5) блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Альфа-адреноблокаторы и агонисты имидазольных рецепторов имеют небольшую доказательную базу и не являются основными препаратами для снижения АД. Таким образом, БАБ входят в первую тройку жизненноважных лекар-

ственных средств в лечении АГ. В настоящее время в клинической практике представляют интерес БАБ III поколения (небиволол, карведилол), обладающие дополнительными свойствами. 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-Chemi, группа Menarini). Препарат обладает особыми свойствами, которых при всей их совокупности нет ни у одного БАБ.

Фармакологические свойства небиволола

Небиволол – суперселективный β_1 -адреноблокатор, липофильный, без ВСА, с вазодилатирующими свойствами за счёт 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), что в 3–20 раз превышает другие кардиоселективные БАБ. Активное вещество небиволола – рацемат, состоящий из двух энантимеров: D- и L-небиволола. D-димер вызывает блокаду β_1 -адренорецепторов, снижая АД, урежая ЧСС, а L-небиволол обеспечивает лёгкое вазодилатирующее действие за счёт модуляции синтеза NO сосудистым эндотелием. Препарат после приёма внутрь быстро всасывается, достигая максимальной концентрации через 0,5–2 часа. Период полувыведения составляет 10 ч, а его метаболитов – 20 ч, 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 метаболитированной 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 приём 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 приёме 1 раз в сутки.

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 инсу-

лина 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.

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 ХОБЛ, СД 2 типа, метаболическим синдромом, не вызывающая эректильной дисфункции.

Небиволол и эндотелиальная дисфункция

Известно, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) развивается на самых ранних этапах сердечно-сосудистого континуума и является генерализованным, универсальным механизмом, который определяет дальнейшее прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, АГ, ХСН, поскольку способствует повышению ОПСС, нарушению кровообращения и атеросклерозу. Причём, даже на ранних стадиях неосложнённой 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.

ЭД – это системный процесс и характеризуется дисбалансом между продукцией вазодилатирующих и антипролиферативных факторов: оксида азота, простаглицлина, тканевого активатора плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов: эндотелина 1, супероксид-аниона, тромбоксана А₂, ингибитора тканевого активатора плазминогена – с другой. Наиболее значимым агентом является NO, за открытие ключевой роли которого в сердечно-сосудистом континууме была присвоена Нобелев-

ская 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 артерий и повышению ОПСС (M. Kundo соавт., 2003).

Таким образом, эссенциальная АГ ассоциируется с ЭД, оксидативным стрессом, способствующему образованию свободных радикалов и снижению биодоступности NO. Возникает вопрос – какой БАБ может не только контролировать АД, но и корректировать ЭД? Таким препаратом является небиволол.

Небиволол модулирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего фактора – оксида азота в сосудистом эндотелии как в крупных, так и в 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 (L. Ignarro и соавт., 2004).

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 влияет на эти рецепторы. Препарат расширял коронарные микрососуды и стимулировал неангиогенез. Подоб-

Информация о препарате

ХАРАКТЕРИСТИКА

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

ПОКАЗАНИЯ

АГ, ИБС, ХСН.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд./мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла; АВ-блокада II–III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нарушение периферического кровообращения, синоатриальная блокада, тяжёлые нарушения функции печени, бронхиальная астма, детский возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки принимают внутрь, независимо от времени приёма пищи, запивая достаточным количеством жидкости, и желательно всегда в одно и то же время суток.

НЕБИЛОЛ (Berlin-Chemie AG/Menarini Group) Небиволол. Таблетки 5 мг

Средняя суточная доза составляет 2,5 – 5 мг небиволола (1/2 – 1 таб.) 1 раз в сутки. Оптимальный эффект становится выраженным через 1–2 недели лечения, а в ряде случаев – через 4 недели. Небиволол можно применять для монотерапии или в сочетании с другими средствами, снижающими кровяное давление.

У больных, с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 65 лет, рекомендованная начальная доза составляет 1/2 таблетки (2,5 мг небиволола) в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличивать до 10 мг (2 таблетки в один приём).

Лечение хронической сердечной недостаточности должно начинаться с постепенного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. Пациент должен находиться под контролем врача в течение 2-х часов после приёма первой дозы препарата, а также после каждого последующего увеличения дозы.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

ных эффектов не отмечено у других БАБ, блокирующих β_1 -и β_2 -рецепторы.

В другом исследовании Н. Garban и соавт. (2004) показали, что эндотелий-зависимый ответ сосудов при приёме 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 простагландинового пути, приводящего к дополнительным кардиопротективным эффектам.

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, 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. Т. Celik и соавт. 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, снижая содержание малонового диальдегида.

Таким образом, небиволол корригирует ЭД благодаря следующим эффектам:

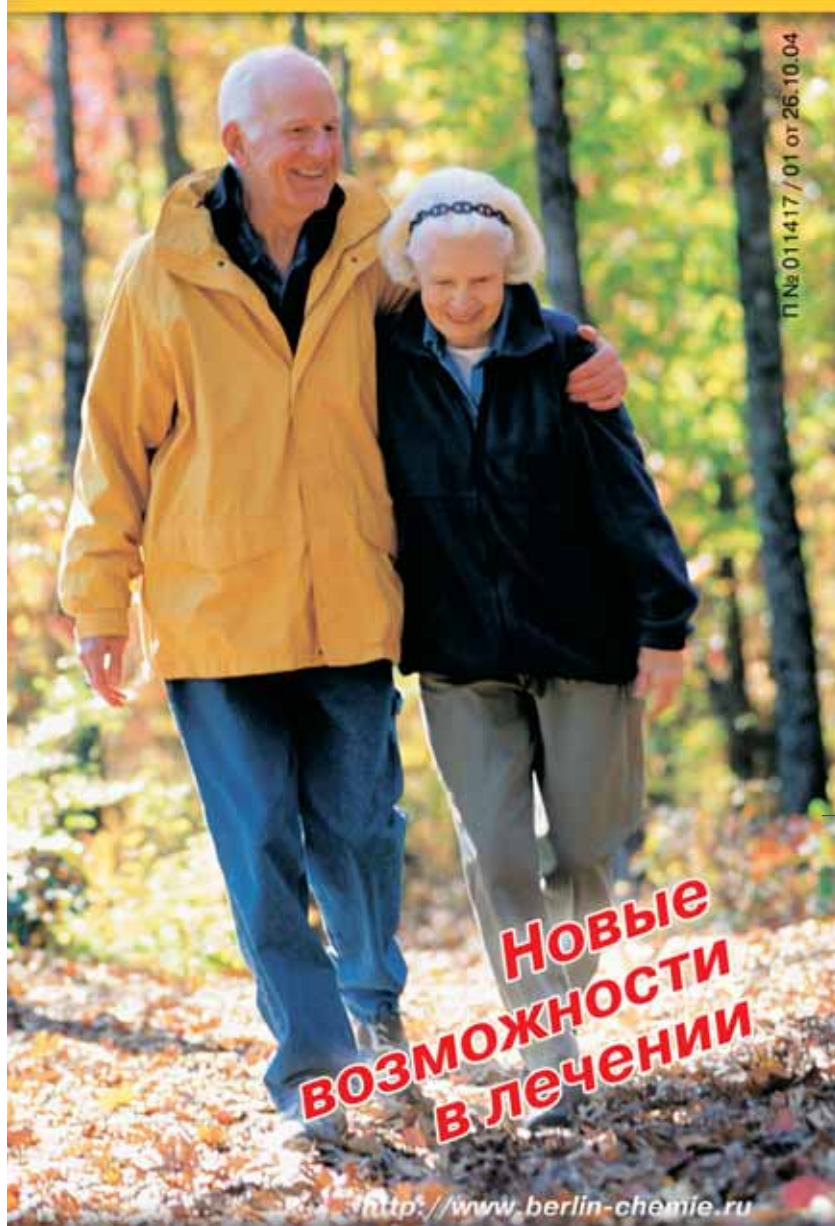
- увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS);
- замедление снижения оксида азота супероксидными радикалами;
- активация β_3 -адренорецепторов в коронарных микрососудах, опосредуя увеличение ионов кальция, необходимого для активации eNOS;
- взаимодействие с рецепторами к эстрадиолу, расположенных на эндотелиальных клетках, активация простагландинового пути за счёт 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, при этом улучшается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается уровень глюкозы на 16 %, инсулина – на 10–20 %, ИР – на 18–20 %. Вышесказанное ещё раз доказывает, что небиволол является препаратом выбора для лечения АГ у больных с СД 2 типа, МС, ИР, НТУ (Rizos и соавт., 2003).

Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5–5 мг 1 раз в сутки



**Новые
возможности
в лечении**

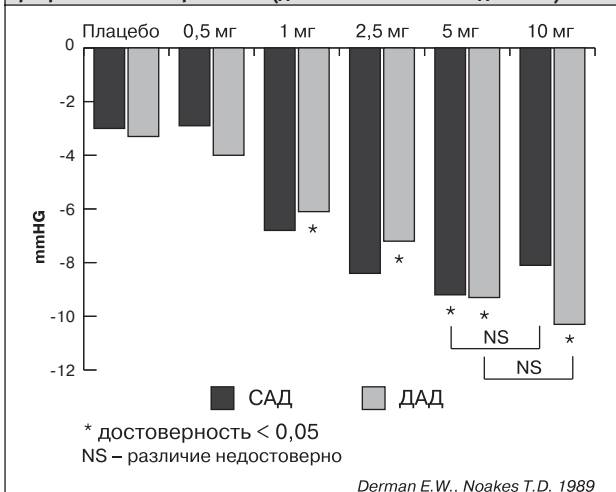
<http://www.berlin-chemie.ru>

- ✦ **Уникальный двойной механизм действия**
- ✦ **Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия**
- ✦ **Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект**
- ✦ **Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Рис. 1. Результаты 4-недельного лечения 509 больных артериальной гипертензией (двойное слепое исследование)



Примечание. Доза 5 мг оказалась оптимальной.

Клиническая эффективность небиволола при артериальной гипертензии

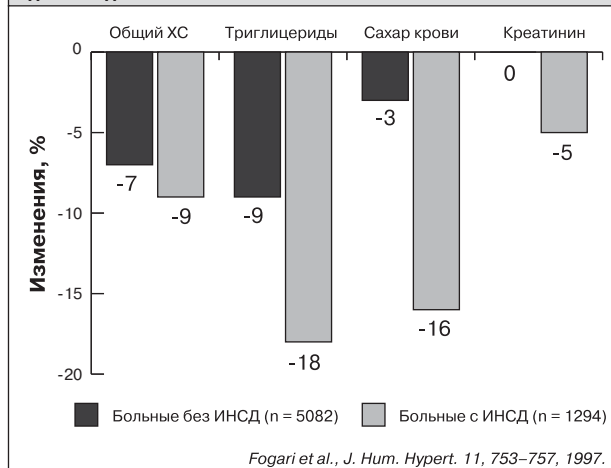
Применение небиволола при лечении АГ основывается на данных доказательной медицины. В сравнительных исследованиях с плацебо у больных мягкой и умеренной АГ в дозе 2,5–5–10 мг в сутки препарат эффективно снижал САД и ДАД, причём не было достоверных различий в снижении АД при приёме 5 и 10 мг, что позволяет считать оптимальной дозу небиволола 5 мг в сутки, 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 мгс), 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 % (Д.В. Преображенский и соавт., 2008). 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 лёгочной артерии, уменьшением ГЛЖ и других органопротективных эффектов.

В работах отечественных авторов (В.И. Бувальцев, 2003, Д.В. Небиеридзе, 2005) 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

Рис. 2. Небиволол – бета-блокатор выбора при сахарном диабете и дислипидемиях



небиволол показан, в первую очередь, больным с симпатикотонией, эндотелиальной дисфункцией, метаболическими нарушениями. При применении препарата у больных АГ можно выделить следующие особенности:

- 1) При монотерапии небиволол эффективен у 70–80 % больных АГ I–II ст.
- 2) Антигипертензивный эффект препарата достигается через 2 недели, нарастает к 4-й неделе и сохраняется более года без развития толерантности к нему.
- 3) Эффективность лечения не зависит от возраста и пола больного.
- 4) Приём пищи не влияет на биодоступность препарата.
- 5) При необходимости через две 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.
- 6) Через 24 часа после приёма небиволола его антигипертензивное действие сохраняется до 90 %.
- 7) Отличная переносимость препарата.
- 8) Наличие выраженных органопротективных эффектов.
- 9) Метаболическая нейтральность препарата (рис. 2).

Заключение

Суммируя сказанное, небиволол вызывает уникальные эффекты: антигипертензивный, антиишемический, антиангинальный, кардио- и вазопротективный, метаболические. 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 функции, глаукомой, беременностью. Несмотря на то, что стандартные БАБ в настоящее время испытывают не самые лёгкие времена, по-видимому, новое поколение, такое как небиволол, сможет «спасти репутацию» бета-адреноблокаторов и за ними стоит будущее.