



Высокая эффективность небиволола и улучшение качества жизни пациентов

А.С. Аксельрод

Адрес для переписки: Анна Сергеевна Аксельрод, 7402898@mail.ru

В статье проанализированы результаты исследований гипотензивной эффективности небиволола. Показано, что на фоне применения препарата снижаются систолическое и диастолическое давление, уровни холестерина и липопротеинов низкой плотности. Небиволол не оказывает негативного влияния на липидный и углеводный обмен, в силу чего является препаратом выбора у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом. Хороший гипотензивный эффект небиволола рассмотрен на конкретном примере пациента со значимым поражением коронарных артерий, страдающего стенокардией напряжения 2-го функционального класса, гипертонической болезнью с подъемами артериального давления до 190/100 мм рт. ст. и желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Смена ранее неэффективной антигипертензивной, антиаритмической и антиангинальной терапии на небиволол позволила достичь стабилизации состояния больного перед стентированием. Расширение режима двигательной активности после стентирования привело к необходимости увеличения дозы небиволола и позволило достичь оптимального гипотензивного эффекта в течение последующих пяти лет наблюдения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, гипотензивная терапия, бета-адреноблокаторы, небиволол

следований, в частности LIFE и ASCOT. Результаты этих исследований продемонстрировали, что в отношении влияния на прогноз течения артериальной гипертензии (АГ) гипотензивная терапия ателололом менее эффективна, чем терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами кальциевых каналов и блокаторами ангиотензиновых рецепторов [1, 2]. На основании этих данных из Британских национальных рекомендаций по лечению АГ 2006 г. были исключены бета-адреноблокаторы как гипотензивные препараты первого ряда.

Очевидно, что различные поколения бета-адреноблокаторов по-разному влияют на течение АГ [3–6]. Как показали результаты исследования L.H. Lindholm и соавт. [7], в отношении снижения риска инсульта ателолол значительно уступает антигипертензивным препаратам других групп. В то же время согласно метаанализу 22 рандомизированных исследований, проведенному S. Bangalore и соавт., при использовании бета-адреноблокаторов в качестве гипотензивных средств отмечалось уменьшение риска всех сердечно-сосудистых событий пропорционально снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) [8].

В кардиологической практике бета-адреноблокаторы остаются одними из наиболее эффективных препаратов для пациентов, у которых патогенетически значимым механизмом

является симпатoadреналовая активация.

Изучению возможностей гипотензивной терапии бета-адреноблокаторами посвящен ряд крупных многоцентровых ис-



Побочные эффекты бета-адреноблокаторов первых поколений, к которым относится атенолол, также существенно суживают рамки их использования в качестве гипотензивных препаратов. Именно неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен (повышение уровня глюкозы и липидов крови) ограничило применение бета-адреноблокаторов в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии 2007 г. [9]. Причем отдельно в рекомендациях оговорена нерациональность комбинации бета-адреноблокаторов с тиазидными диуретиками у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Однако в редакции указанных рекомендаций [10], представленной на конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии в июне 2013 г., были особо выделены бета-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами: целипролол, карведилол и небиволол. На основании этого с 2013 г. небиволол как метаболически нейтральный кардиоселективный бета-1-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами и минимальным влиянием на бронхиальную проводимость включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии. Таким образом, небиволол сохранил статус особого бета-адреноблокатора и по праву остался одним из наиболее часто используемых гипотензивных и антиангинальных препаратов. Высокий гипотензивный, антиангинальный и в ряде случаев хороший антиаритмический эффекты обусловлены прежде всего конкурентным избирательным блокированием бета-1-адренорецепторов при минимальном влиянии на альфа- и бета-2-адренорецепторы. При селективной блокаде рецепторы становятся недоступными для катехоламинов и тем самым достигаются отрицательные хронотропный, инотропный, дромотропный и батмотропный эффекты [5, 6].

Как показывает опыт, уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет брадикардии и снижения сократимости приводит к сокращению частоты и тяжести приступов стенокардии, а также росту толерантности к физической нагрузке. Подавление патологического автоматизма способствует достижению хорошего антиаритмического эффекта, который наиболее отчетливо выражен у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне ишемической кардиопатии.

Гипотензивная эффективность небиволола

Одним из ценных эффектов небиволола (препарат Небилет) является модулирование высвобождения эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO) за счет индукции экспрессии NO-синтазы [11–16]. Этот продуцируемый эндотелием гиперполяризующий фактор способствует открытию калиевых каналов, активации Na^+ , K^+ -АТФ-азы и развитию гиперполяризации гладкомышечных клеток сосуда. В результате его продукции уменьшается поступление ионов кальция через кальциевые каналы и увеличивается их поступление в саркоплазматический ретикулум, а также усиливается выведение кальция из клетки. Именно эта биохимическая цепочка обеспечивает эффект вазодилатации. Таким образом, модулирование высвобождения NO способствует как гипотензивному, так и антиангинальному эффекту. Согласно экспериментальным данным, полученным на животных, препарат высоко эффективен в предотвращении сердечно-сосудистых событий [17].

Важным свойством препарата является отсутствие отрицательного влияния небиволола на углеводный и липидный обмен. Доказано, что у пациентов с АГ и нарушением толерантности к глюкозе не снижается чувствительность к инсулину [18–20], что связано с отсутствием стимуляции альфа-адренорецепторов, вызывающих артериолоспазм и инсулинорезистентность. Следовательно, небиволол является препаратом выбора

у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом.

Исходя из благоприятного влияния препарата на углеводный обмен, интерес представляют данные о его использовании у больных с сахарным диабетом. В постмаркетинговом исследовании L.M. van Bortel и соавт. участвовали 510 пациентов с АГ и сахарным диабетом, которым назначали небиволол в течение шести месяцев. Показано, что на фоне применения препарата достоверно снижалось систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). При анализе биохимических показателей отмечалось достоверное снижение уровней глюкозы крови, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Значимой динамики уровней липопротеинов высокой плотности и триглицеридов не выявлено [21, 22]. Аналогичные результаты получены в исследовании A.C. Schmidt, в котором также оценивали гипотензивную эффективность небиволола у 2838 пациентов с АГ и сахарным диабетом. Монотерапия небивололом в дозе 5 мг/сут была эффективна у 85% пациентов, что позволило достичь достоверного снижения систолического и диастолического АД, уровней общего холестерина и ЛПНП, микроальбуминурии и гликозилированного гемоглобина [23].

В кардиологической практике актуальны и результаты метаанализа трех крупных плацебоконтролируемых исследований эффективности небиволола у лиц с нормальной и избыточной массой тела [24]. Достоверное снижение диастолического АД было достигнуто при использовании небиволола в дозе не менее 2,5 мг/сут независимо от массы тела пациентов. При этом достоверное снижение систолического АД отмечалось у лиц с нормальной массой тела на фоне применения небиволола в дозе не менее 5 мг/сут, а у больных с избыточной массой тела – не менее 2,5 мг/сут. Неблагоприятные метаболические эффекты небиволола не зарегистрированы ни в одной из исследуемых групп.



В рандомизированном исследовании N. Çağlar и соавт. сравнивали влияние рамиприла и небиволола на гипертрофию миокарда левого желудочка у больных АГ. Пациентам назначали рамиприл 2,5 мг/сут или небиволол 5 мг/сут. При этом для достижения оптимального уровня АД большинство пациентов получали также тиазидные диуретики. Продолжительность терапии составила 39 недель, причем в конце периода наблюдения уровень АД у больных, получавших рамиприл и небиволол, достоверно не различался. В обеих группах было достигнуто уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, однако у пациентов, принимавших небиволол, оно было выше [25]. Другие исследования [26, 27] также демонстрируют схожие результаты.

Рассматривая фармакокинетический профиль небиволола, нельзя не отметить его высокую биодоступность. Длительный (12–19 часов) период полувыведения препарата обеспечивает возможность однократного приема в сутки и длительную антигипертензивную эффективность.

Как правило, для достижения гипотензивного эффекта достаточно дозы 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. На сегодняшний день проведено множество исследований, посвященных определению оптимальной дозы. Результаты исследований продемонстрировали хорошую переносимость небиволола, которую традиционно связывают с его вазодилатирующими свойствами [28–30].

Как показал анализ результатов трех плацебоконтролируемых исследований с участием свыше 1800 пациентов с АГ, терапия небивололом привела к снижению систолического АД на 12,4 мм рт. ст., диастолического – на 11,1 мм рт. ст. При этом самым частым (7,3%) побочным эффектом была головная боль [30].

Интересны и результаты исследования приверженности лечению небивололом. Среди 173 200 больных, получавших бета-адреноблокаторы, через 30 дней терапии низкая приверженность лечению

составила около 8% и была достоверно более низкой, чем у пациентов, принимавших метопролол, карведилол и атенолол. Высокая приверженность лечению была самой высокой среди пациентов, получавших небиволол. Авторы исследования сделали вывод, что высокая приверженность терапии связана с высокой эффективностью и хорошей переносимостью препарата [29].

Особый интерес представляют результаты исследования M.P. Hermans, полученные при анализе лечения 1468 больных с АГ, которым небиволол назначали как в виде монотерапии, так и как компонент комбинированной терапии. Помимо хорошего гипотензивного эффекта применение небиволола при всех вариантах терапии приводило к улучшению качества жизни больных, что было связано с хорошей переносимостью препарата [28].

Клинический случай

Сегодня любой практикующий кардиолог может представить множество клинических случаев длительного применения небиволола. Одним из наиболее показательных клинических наблюдений хорошего эффекта небиволола является случай пациента Б., 74 лет, госпитализированного в клинику кардиологии УКБ № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на давящие боли в области сердца при ходьбе, а также частые (через день) подъемы АД до 190/100 мм рт. ст. на фоне психоэмоционального напряжения. Подъемы АД у пациента отмечались в течение последних пяти лет. Он принимал гипотензивные препараты с хорошим эффектом, но в течение последнего года часто менял препараты и значительно увеличивал их дозу. Боли в области сердца возникали в течение последних трех месяцев.

Лабораторные методы исследования не выявили значимых отклонений от референсных значений. При проведении трансторакальной эхокардиографии не обнару-

жено значимой клапанной патологии, а также нарушений локальной и глобальной сократимости; выявлена умеренная гипертрофия левого желудочка.

Суточное мониторирование АД продемонстрировало явную необходимость замены гипотензивной терапии: средние значения АД в течение суток составили 145 и 93 мм рт. ст., средняя ЧСС – 85 в минуту. Степень снижения систолического (9%) и диастолического (8%) АД в ночные часы недостаточная. В дневные часы выявлено 47% повышенных значений АД. Максимальные значения АД в дневное время составили 186 и 95 мм рт. ст., в ночное – 148 и 93 мм рт. ст.

Во время суточной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) выявлена выраженная тенденция к синусовой тахикардии (средняя ЧСС – 84 в минуту), частая (более 3000 за сутки) полиморфная одиночная желудочковая экстрасистолия с периодами би- и тригеминии, десять желудочковых куплетов. Частые пометки пациента в дневнике «ходьба» и «стресс» соответствовали периодам устойчивой горизонтальной депрессии сегмента ST до 1,5 мм в мониторном отведении II и периодам желудочковой бигеминии.

Во время нагрузочного тредмил-теста при достижении ЧСС выше 100 в минуту зарегистрирована устойчивая нарастающая горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V4–6 до 2 мм, сопровождавшаяся интенсивными давящими болями в области сердца и индуцированной желудочковой бигеминией.

Пациенту проведена коронароангиография, выявлен 80%-ный стеноз правой коронарной артерии (ПКА) и 70%-ный стеноз ветви тупого края (ВТК). Было принято решение об имплантации стентов в обе стенозированные артерии. Однако из-за нежелания пациента проводить реваскуляризацию мы имели возможность наблюдать динамику АД, ангинозных приступов и желудочковой экстрасистолии на фоне приема небиволола



5 мг/сут, Тромбо АСС 100 мг/сут и розувастатина 20 мг/сут в течение двух месяцев.

Со слов пациента, в течение всего периода наблюдения на фоне терапии небивололом субъективно отмечалась выраженная положительная динамика: ангинозные боли стали менее интенсивными, возникали не чаще одного раза в неделю при очень интенсивной и/или длительной ходьбе. Во время амбулаторной суточной регистрации ЭКГ в привычном активном режиме средняя ЧСС составила 58 ударов в минуту, минимальная – 49 в минуту. Зарегистрирована легкая тенденция к замедлению атриовентрикулярной проводимости в ночные часы (PQ до 190 мс). Всего на фоне терапии небивололом отмечено 117 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол без эпизодов аллоритмии. Периодов депрессии сегмента ST не выявлено.

Повторный нагрузочный тест на фоне приема небиволола проводили по прежнему про-

токолу (Mod Bruce). Результат теста также был положительным и сопровождался давящими болями в области сердца, однако и депрессия сегмента ST в тех же отведениях, и ангинозный приступ возникли позже и были менее выраженными. В связи с регистрацией ишемической динамики ЭКГ и развитием ангинозного приступа во время нагрузочного теста пациент дал согласие на проведение стентирования. Проведена имплантация стентов в ПКА и ВТК. Пациент был выписан из стационара с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения 2-го функционального класса. Состояние после имплантации стентов Cypher в ПКА и ВТК. Нарушения сердечного ритма: одиночная желудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь стадии II, 3-й степени повышения, очень высокого риска. Гиперхолестеринемия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии».

Наблюдение пациента Б. продолжается в течение последних пяти лет. В течение месяца после реваскуляризации нам удалось снизить дозу небиволола до 2,5 мг/сут. Во время контрольных суточных регистраций ЭКГ значимых нарушений сердечного ритма не установлено. При контрольных нагрузочных тестированиях (один раз в шесть месяцев) ишемической динамики ЭКГ не выявляется, ангинозные боли не рецидивируют. Согласно результатам самостоятельных регулярных измерений и контрольных суточных мониторингов АД, в настоящее время достигнут хороший гипотензивный эффект небиволола. Пациент отмечает редкие (не чаще одного раза в месяц) подъемы АД до 160/100 мм рт. ст., как правило связанные с выраженным психоэмоциональным напряжением. ☺

Статья опубликована при поддержке компании «Берлин-Хеми / А. Менарини»

Литература

1. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9311. P. 995–1003.
2. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.
3. Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet*. 2003. Vol. 362. № 9395. P. 1527–1535.
4. Yilmaz M.B., Erdem A., Yalta K. et al. Impact of beta-blockers on sleep in patients with mild hypertension: a randomized trial between nebivolol and metoprolol // *Adv. Ther.* 2008. Vol. 25. № 9. P. 871–883.
5. Селюк М.Н. Небилет – вазодилатирующий бета-блокатор с принципиально новыми клиническими возможностями (обзор новых публикаций) // *Новости медицины и фармации*. 2008. № 17 (257).
6. Минушкина Л.О. Есть ли место бета-адреноблокаторам в лечении больных с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском? // *Трудный пациент*. 2013. Т. 11. № 7. С. 10–15.
7. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9496. P. 1545–1553.
8. Bangalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. № 13. P. 1062–1072.
9. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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) // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. № 6. P. 1105–1187.
10. 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) // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.
11. De Nigris F., Mancini F.P., Balestrieri M.L. et al. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits // *Nitric Oxide*. 2008. Vol. 19. № 1. P. 57–63.
12. Feng M.G., Prieto M.C., Navar L.G. Nebivolol-induced vasodilation of renal afferent arterioles involves β 3-adrenergic receptor and nitric oxide synthase activation // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012. Vol. 303. № 5. P. F775–782.



13. Galderisi M., D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action // *Drugs*. 2008. Vol. 68. № 5. P. 579–590.
14. Georgescu A., Popov D., Dragan E. et al. Protective effects of nebivolol and reversal of endothelial dysfunction in diabetes associated with hypertension // *Eur. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 570. № 1–3. P. 149–158.
15. Korkmaz H., Karaca I., Koç M. et al. Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension // *Endothelium*. 2008. Vol. 15. № 3. P. 149–155.
16. Simova I.I., Todorova-Konstantinova R.R., Denchev S.V. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients // *Exp. Clin. Cardiol.* 2009. Vol. 14. № 4. P. 45–49.
17. Piriou N., Audigane L., Tran Quang T. et al. Differential effects of nebivolol and bisoprolol in early treatment of acute myocardial infarction in rats // spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevid=24&fp=4353.
18. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A., Brown N.J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome // *Hypertension*. 2012. Vol. 59. № 4. P. 893–898.
19. 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. (Greenwich)*. 2013. Vol. 15. № 4. P. 270–278.
20. Grassi G. Insulin resistance and sympathetic overdrive in cardiovascular disease // www.escardio.org/Guidelines-&Education/Journals-and-publications/ESC-journals-family/E-journal-of-Cardiology-Practice/Volume-6/Insulin-resistance-and-sympathetic-overdrive-in-cardiovascular-disease.
21. Van Bortel L.M., Fici F., Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2008. Vol. 8. № 1. P. 35–44.
22. Van Bortel L.M. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 14. № 9. P. 749–758.
23. 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 Investig.* 2007. Vol. 27. № 12. P. 841–849.
24. Manrique C., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2009. Vol. 11. № 6. P. 309–315.
25. Çağlar 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. Vol. 15. № 12. P. 1359–1368.
26. Kampus P., Serg M., Kals J. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness // *Hypertension*. 2011. Vol. 57. № 6. P. 1122–1128.
27. Tran Quang T., Rozec B., Audigane L., Gauthier C. Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 156. № 4. P. 601–608.
28. Hermans M.P., de Coster O., Seidel L. et al. Quality of life and efficacy of nebivolol in an open-label study in hypertensive patients. the QoLaN study // *Blood Press. Suppl.* 2009. Vol. 1. P. 5–14.
29. Signorovitch J.E., Samuelson T.M., Ramakrishnan K. et al. Persistence with nebivolol in the treatment of hypertension: a retrospective claims analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 591–599.
30. 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. Vol. 33. № 9. P. 1150–1161.

High Efficacy of Nebivolol and Improvement of Quality of Life of Patients

A.S. Akselrod

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Anna Sergeyevna Akselrod, 7402898@mail.ru

Here we analyzed the results of the studies assessing anti-hypertensive efficacy of nebivolol. It was demonstrated that systolic and diastolic pressure, level of cholesterol and low density lipoproteins were lowered during administration of the drug. In addition, it exhibited no negative effects on lipid and carbohydrate turnover that determines it as a drug of choice in patients with arterial hypertension accompanied with metabolic syndrome, obesity, and diabetes mellitus. A good anti-hypertensive effect induced by nebivolol was discussed in clinical case describing a patient with a marked injury of coronary arteries suffering from effort angina class II, hypertensive disease accompanied by rise of arterial pressure up to 190/100 mm Hg as well as ventricular cardiac arrhythmia. A switch from a previously ineffective anti-hypertensive, anti-arrhythmic and antianginal therapy towards nebivolol allowed to stabilize patient's condition prior to performing stenting. By extending motor mode after stenting, it resulted in necessity to increase a dose of the applied nebivolol and allowed to reach an optimal anti-hypertensive effect within the consequent five-year follow-up period.

Key words: arterial hypertension, stroke, antihypertensive therapy, beta-adrenoblockers, nebivolol