

УДК: 616.12-008.331.1-07-08-(075)

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор; Н.М. ГОРОБЕЦЬ, к. мед. н., доцент

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Нова фіксована комбінація в лікуванні артеріальної гіпертензії

Резюме

Пошук нових ефективних комбінацій у лікуванні серцево-судинних захворювань закономірно призводить до проведення масштабних клінічних досліджень та аналізу отриманих даних. Великі дослідження були проведені в розрізі ефективності та безпеки комбінованого лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією небівололом та гідрохлортіазидом. Було неодноразово доведено, що комбінація блокатора β-адренорецепторів та діуретика, представлена названими препаратами, є не лише максимальною ефективною з точки зору зниження артеріального тиску, зменшення проявів ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, але й метаболічно нейтральною. Небілет Плюс як ефективна фіксована комбінація небіволулу з гідрохлортіазидом в дозі 5 мг/12,5 мг не викликає побічних ефектів з боку вуглеводного та ліпідного обміну і водночас має високу терапевтичну ефективність.

Ключові слова: блокатори β-адренорецепторів, небіволол, вазодилатація

Блокатори β-адренорецепторів (β-адреноблокатори) – це група засобів, які широко застосовуються в лікуванні пацієнтів із серцево-судинною патологією. Найбільш широко вони призначаються при ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, оскільки саме при цих захворюваннях згідно з міжнародними та вітчизняними клінічними рекомендаціями β-адреноблокатори є препаратами першого ряду вибору і мають високий рівень доказовості (рівень А). Так, в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [2], а також в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [1] відзначено, що β-адреноблокатори повинні застосовуватися у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією, оскільки саме ця група має виражений гіпотензивний ефект, зменшує інтенсивність клінічних проявів стенокардії та позитивно впливає на прогноз серцево-судинних захворювань. Основною дією β-адреноблокаторів є зменшення адренергічного впливу на серце, завдяки чому знижується частота серцевих скорочень та систолічний артеріальний тиск, покращується передача електричних імпульсів у серці. В таких умовах змінюється споживання кисню міокардом та зникає існуючий дисбаланс між потребою в ньому та доставкою до міокарда.

Блокатори β-адренорецепторів – це велика група препаратів, які різняться між собою як за інтенсивністю гіпотензивної, антиангінальної дії, так і за профілем безпеки при застосуванні при коморбідних станах. Сучасна класифікація виглядає таким чином.

1. Кардіоселективні, без внутрішньої симпатоміметичної активності (атенолол, бетаксол, бісопролол, метопролол, небіволол).

2. Кардіоселективні, з симпатоміметичною активністю (ацебутолол, талінолол, целіпролол).

3. Некардіоселективні без внутрішньої симпатоміметичної активності (надолол, пропранолол, тимолол).

4. Некардіоселективні, які мають внутрішню симпатоміметичну активність (алпренолол, картеолол, окспренолол, пенбутолол, піндолол).

5. β-Адреноблокатори з α-блокуючими властивостями (лабеталол, карведилол).

Окрім цього, важливою клінічною класифікацією β-адреноблокаторів є їх розподіл на ті, що мають вазодилатуючі властивості (небіволол), та ті, які діють без вазодилатації. Саме ця особливість дозволяє виокремлювати деяких представників β-адреноблокаторів з-поміж інших та надавати їм особливого значення в лікуванні серцево-судинної патології. Механізм вазодилатації β-адреноблокаторів полягає у впливі на продукцію оксиду азоту (NO). Розширення судин саме внаслідок NO-залежної вазодилатації зумовлює зниження загального периферичного опору судин та підвищення чутливості рецепторів периферичних тканин до інсуліну. Цей ефект пояснює покращення показників метаболічного та вуглеводного обміну у пацієнтів, які приймають небіволол, та переводить його в дещо інший вимір з-поміж препаратів цієї групи.

Небіволол – β-адреноблокатор третього покоління [12]

Єдиним кардіоселективним β-адреноблокатором із вазодилатуючими властивостями є небіволол – високоселективний

β_1 -адреноблокатор III покоління. Його молекула складається з двох енантіомерів: D-небівололу та L-небівололу, які мають різні функції: L-небіволол впливає на вивільнення оксиду азоту, а D-небіволол має виражену β_1 -адреноблокуючу дію. Небіволол вибірково блокує синаптичні та позасинаптичні рецептори, що надає можливості катехоламінам вплинути на них. Вазодилатаційна активність небівололу зумовлена не лише здатністю впливати на NO, а ще й активацією β_2 - і β_3 -адренорецепторів та зниженням секреції ендотеліну-1 клітинами коронарних артерій.

Можна назвати принципові відмінності небівололу від інших кардіоселективних β -адреноблокаторів, які є його значною перевагою [3, 14]:

- відсутність негативного впливу на вуглеводний та ліпідний обмін (і навіть зниження рівню холестерину, тригліцеридів та глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом);
- пропорційне зниження центрального та периферичного артеріального тиску;
- відсутність негативного впливу на еректильну функцію;
- відсутність впливу на вироблення мелатоніну та як результат – покращення якості сну.

Небіволол має максимальний профіль ефективності, оскільки у більшості пацієнтів знижує як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск при використанні у вигляді монотерапії. Його дія зберігається при тривалому застосуванні та не викликає синдрому відміни при перерві в лікуванні. Найкращою антигіпертензивною дозою небівололу вважається 5 мг одноразово на 24 години, при цьому титрування дози потрібно лише в групі пацієнтів віком старше 65 років. Отже, небіволол є одним із найкращих представників групи β -адреноблокаторів, що має не лише виражену антигіпертензивну дію, але й додаткову вазодилатаційну активність [13].

У випадку, якщо монотерапія при артеріальній гіпертензії або ішемічній хворобі серця не дає необхідного лікувального ефекту, – застосовується комбінована терапія. При цьому є основні рекомендовані комбінації, доцільні в таких випадках:

- тіазидний (тіазидоподібний) діуретик + інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ);
- тіазидний (тіазидоподібний) діуретик + блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА);
- антагоніст кальцію (блокатор кальцієвих каналів) [АК (БКК)] + інгібітор АПФ;
- АК (БКК) + БРА;
- інгібітор АПФ (БРА) + АК (БКК) + тіазидний діуретик.

Як видно із наведених комбінацій, окремо не виділяють поєднане використання β -адреноблокаторів із діуретиками, що пов'язано із можливим негативним їх ефектом на вуглеводний та ліпідний обмін. Однак у 2013 році в Європейських рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертензії (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) зазначено, що β -адреноблокатори із вазодилатуючими властивостями не змінюють толерантності до глюкози та у клінічних дослідженнях не мали негативного впливу на вуглеводний обмін

навіть у поєднанні з гідрохлортіазидом [3]. Таким чином, можна сказати, що у випадках, коли необхідне призначення β -адреноблокаторів з сечогінним засобом, реально безпечним варіантом з точки зору ризику запобігання виникнення цукрового діабету є саме небіволол + гідрохлортіазид (ГХТЗ).

Клінічні дослідження ефективності та безпечності комбінації небіволол + ГХТЗ

Сучасні рекомендації з лікування серцево-судинних захворювань базуються на даних доказової медицини. У випадку комбінованого лікування небівололом та ГХТЗ було проведено низку досліджень щодо їх антигіпертензивного ефекту та профілю безпеки стосовно виникнення цукрового діабету. Так, у 2011 році було опубліковано результати дослідження NINFE (Effects of nebevivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients), метою якого було вивчення ефективності комбінацій препаратів: ірбесартан + ГХТЗ та небіволол + ГХТЗ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [4]. В цьому подвійному сліпому дослідженні оцінювалися такі показники, як вплив на пружність судинної стінки, ендотеліальну функцію судин, центральні гемодинамічні показники. 65 пацієнтів були рандомізовані на групи, перша з яких отримувала ірбесартан (150 мг) + ГХТЗ (12,5 мг) на добу, друга – небіволол (5 мг) + ГХТЗ (12,5 мг) на добу протягом 8 тижнів. Було виявлено, що небіволол є не менш ефективним щодо покращення ендотеліальної функції, нормалізації показників центральної гемодинаміки та впливу на жорсткість судинної стінки, ніж представник групи сартанів. При цьому визначався ефект саме комбінації небівололу з гідрохлортіазидом, яка показала себе як безпечно поєднання з ефективними показниками зниження артеріального тиску.

В літературі також є дані великого аналізу п'яти досліджень, що проводилися в Німеччині між 2002 та 2007 роками, із загальною кількістю пацієнтів 86 осіб віком 58,9±10,8 року [5]. Пацієнти отримували лікування небівололом та ГХТЗ в дозі 5 мг/12,5 мг відповідно, акцент в аналізі було зроблено саме на пацієнтів із високим ризиком виникнення ускладнень та хворих на цукровий діабет. Вивчалася не тільки ефективність з точки зору зниження артеріального тиску, але й переносимість даної комбінації хворими, які мають порушення вуглеводного обміну. Як результат оцінки даних з наведених п'яти досліджень автори зазначили, що комбінація небіволол + ГХТЗ завдяки вазодилатаційному ефекту β -адреноблокаторів є ефективною терапією для пацієнтів із груп високого ризику та не призводить до будь-яких змін в стані вуглеводного обміну за даними лабораторних досліджень.

Цікавими виявилися дані дослідження 2010 року, проведеного італійськими клініцистами, яке включало в себе спостереження за 233 пацієнтами із артеріальною гіпертензією, які отримували лікування небівололом або комбінацією небіволол + гідрохлортіазид [6]. В групі пацієнтів, які лікувалися небівололом, на кінець першого місяця спостереження зниження артеріального тиску до цільових цифр було досягнуто у 70% пацієнтів, в той час як додавання до схеми лікування гідрохлортіазиду дозволило збільшити цей відсоток до 94%. При оцінці стану метаболізму глюкози

в організмі хворих було виявлено, що небіволол не чинив на нього жодних змін. При цьому важливо, що при поєднанні небівололу з гідрохлортіазидом показники вуглеводного обміну також не змінювалися, крім цього, залишався без змін і ліпідний обмін. Таким чином, підтверджувалися дані щодо відсутності негативного впливу небівололу у поєднанні з гідрохлортіазидом на вуглеводний обмін та процеси метаболізму жирів.

Одним із найбільших клінічних досліджень ефективності небівололу стало дослідження SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure [8]). Під час ретроспективного аналізу отриманих даних з цього дослідження, коли оцінювався ефект від лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю, було виявлено, що комбінована терапія (за схемою небіволол + гідрохлортіазид), так само, як і монотерапія небівололом, не спричиняє жодних клінічно або статистично значущих змін в рівні холестерину, тригліцеридів або глюкози в плазмі крові. Ці дані стосувалися як пацієнтів без цукрового діабету, так і тих, хто мав порушення толерантності до глюкози на початку лікування. Завдяки отриманим даним в подальшому проводилися масштабні дослідження, які доводили відсутність негативного впливу терапії гідрохлортіазидом при його поєднанні з небівололом. Зокрема, великий мета-аналіз проводився на базі даних восьми досліджень, загальна кількість пацієнтів в якому досягла більше ніж 57 000 осіб. Ретроспективно було відзначено, що застосована комбінація не сприяла виникненню цукрового діабету та не погіршувала стан вуглеводного обміну, при цьому зберігався значний гіпотензивний ефект.

Отже, можна з упевненістю сказати, що безпечність та ефективність комбінованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію доведена не лише власним досвідом лікарів, але й масштабними клінічними дослідженнями.

Специфічні можливості комбінації небівололу з ГХТЗ

Зважаючи на те, що небіволол – це один із нових високоселективних пролонгованих β -адреноблокаторів, його основними клінічними ефектами можна назвати [13, 15–17]:

- гіпотензивний;
- антиангінальний;
- інтишемічний;
- вазодилатаційний.

Застосування небівололу дозволяє знизити артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень, а також покращити систолічну та діастолічну функцію лівого шлуночка, позитивно впливати на функцію ендотелію.

Артеріальна гіпертензія, яка супроводжується низьким терапевтичним ефектом від застосування монотерапії, потребує призначення комбінації двох або більше гіпотензивних засобів. В такому випадку найчастіше одним із препаратів стає саме діуретик, оскільки група сечогінних здатна посилити антигіпертензивний ефект терапії. У випадку, коли пацієнт приймає високоселективний β -адреноблокатор із вазодилатуючими властивостями – небіволол, і виникає необхідність застосування комбі-

нації препаратів, можна рекомендувати його поєднання із гідрохлортіазидом. При використанні фіксованої комбінації цих засобів в дозах 5 мг (по небівололу)/12,5 мг (по ГХТЗ) відбувається посилення клінічного ефекту у вигляді нормалізації артеріального тиску, при цьому зберігаються сталими рівні холестерину, тригліцеридів, глюкози. Якщо раніше при цукровому діабеті застосування β -адреноблокаторів було обмежене за рахунок їх метаболічної активності, то на сьогодні небіволол є одним із тих представників групи, який завдяки своїм додатковим властивостям безпечно використовується в усіх групах пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Небілет® Плюс (Берлін-Хемі АГ Менаріні Груп, Німеччина) представляє собою сучасний комбінований препарат, в складі якого є небіволол з ГХТЗ в дозах 5 мг/12,5 мг відповідно. До основних захворювань, при яких застосовується комбінація небівололу з ГХТЗ, відносяться: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність. Фіксована комбінація значно підвищує комплаєнс при лікуванні, що дозволяє швидше досягти терапевтичного ефекту. Відомо, що при використанні цієї комбінації покращується якість життя пацієнта, знижується імовірність виникнення серйозних ускладнень (порушення мозкового кровообігу, нестабільний перебіг ішемічної хвороби серця тощо), а також не розвиваються негативні наслідки з боку метаболічного та ліпідного обміну [3, 8, 18].

Список використаної літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та екстреної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». – http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384_2012/384_2012ukpmd_ag.pdf.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та екстреної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». – http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_YKPMd_IHS.pdf.
3. 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) / Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J. et al. // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357. – doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
4. Vitale C., Marazzi G., Iellamo F., Spoletini I. et al. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivolol, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 155 (2). – P. 279–284.
5. Malacco E. Nebivolol/hydrochlorothiazide (HCTZ) combination in patients with essential hypertension: a pooled analysis from five non-interventional studies with a focus on diabetic and elderly patients // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 14 (5). – P. 427–434.
6. Marazzi G., Volterrani M., Caminiti G., Iaia L. et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose, and lipid metabolism in hypertensive patients // *Adv. Ther.* – 2010. – Vol. 27 (9). – P. 655–664.
7. Malacco E. Nebivolol/Hydrochlorothiazide: a new fixed-dose combination for effective simplified antihypertensive therapy // *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* – 2008. – Vol. 15 (2). – P. 75–84.
8. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patient with heart failure (SENIORS) // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215–225.
9. Jennings G., Esler M., Dart A. et al. Effects of Nebivolol on haemodynamics, cardiac dimensions and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal human subjects // *Drug Invest.* – 1991. – Vol. 3 (Suppl. 1). – P. 51–59.
10. Lacourcière Y., Lefebvre J., Poirier L. et al. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial // *Am. J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 7 (2). – P. 137–145.
11. Bangalore S., Davis B.R., Cushman W.C., Pressel S.L. et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT // *Am. J. Med.* – 2017. – Vol. 130 (4). – P. 439–448.

12. Cheng J.W. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension // Clin. Ther. – 2009. – Vol. 31 (3). – P. 447–462.
13. Gupta S., Wright H.M. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide // Cardiovasc. Ther. – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 189–202.
14. Stoschitzky K. et al. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol // Cardiology. – 2006. – Vol. 106 (4). – P. 199–206.
15. Gavrilov Y.V. et al. Nebivolol in treatment of stable exertional angina pectoris // Rational Pharmacother. Card. – 2007. – Vol. 2. – P. 11–15.
16. Okamoto L. et al. Nebivolol, but not Metoprolol, Lowers Blood Pressure in Nitric Oxide-Sensitive Human Hypertension // Hypertension. – 2014. – Vol. 64. – P. 1241–1247.
17. Wojciechowski D., Papademetriou V. Beta-blockers in the management of hypertension: focus on nebivolol // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2008. – Vol. 6 (4). – P. 471–479.
18. Ambrosio G. et al. β -Blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. 209–214.

Резюме

Новая фиксированная комбинация в лечении артериальной гипертензии

О.Н. Барна, Н.М. Горобец

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Поиск новых эффективных комбинаций в лечении сердечно-сосудистых заболеваний закономерно приводит к проведению масштабных клинических исследований и анализа полученных данных. Обширные исследования были проведены в разрезе эффективности и безопасности комбинированного лечения пациентов с артериальной гипертензией небивололом и гидрохлоротиазидом. Было неоднократно доказано, что комбинация блокатора β -адренорецепторов и диуретика, представленная указанными препаратами, является не только максимально эффективной с точки зрения снижения артериального давления, уменьшения проявлений ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, но и метаболически нейтральной. Небилет Плюс как эффективная фиксированная комбинация небиволола с гидрохлоротиазидом в дозе 5 мг/12,5 мг не вызывает побочных эффектов со стороны углеводного и липидного обмена и, в то же время, имеет высокую терапевтическую эффективность.

Ключевые слова: блокаторы β -адренорецепторов, небиволол, вазодилатация

Summary

The new fixed combination in the treatment of hypertension

O.M. Barna, N.M. Gorobets

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

Searching for new effective combinations in the treatment of cardiovascular diseases naturally leads to large-scale clinical trials and analyze the data. Large studies have been conducted in terms of efficacy and safety of combination therapy in patients with hypertension by nebivolol and hydrochlorothiazide. It has been repeatedly demonstrated that the combination of a diuretic and beta-blocker, represented the mentioned drugs is not only the most effective in lowering blood pressure, reducing the manifestations of coronary artery disease and heart failure, but metabolically neutral. NEBILET plus effective as fixed combination of hydrochlorothiazide and nebivolol in a dose of 12.5 mg/5 mg has no side effects on carbohydrate and lipid metabolism, while has a high therapeutic efficacy.

Key words: beta-blockers, nebivolol, vasodilation