

УДК 615.225.2

О. М. БАРНА

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

## Небіволол – високоселективний бета-блокатор для запобігання фатальним наслідкам артеріальної гіпертензії

### Резюме

У міжнародних та вітчизняних рекомендаціях групи бета-блокаторів визначено в якості препаратів першого ряду для лікування артеріальної гіпертензії. Завдяки вираженому антигіпертензивному ефекту та високому профілю безпечності їх застосування дозволяє впливати на тяжкість серцево-судинних захворювань, імовірність виникнення ускладнень. Серед представників бета-блокаторів на особливу увагу заслуговують саме препарати із вазодилатаційними властивостями, які мають високий рівень кардіоселективності. Небіволол, як вазодилатаційний бета-блокатор, вивчали у низці великих клінічних досліджень, результати яких доводять, що його призначення хворим із артеріальною гіпертензією, порівняно із іншими кардіоселективними бета-блокаторами, приводить до вираженого зменшення ризику ускладнень, ефективного зниження артеріального тиску. Високий профіль безпечності обумовлений відсутністю впливу на метаболізм ліпідів та вуглеводів, а також на еректильну функцію у чоловіків.

**Ключові слова:** вазодилатація, бета-блокатори, небіволол

Бета-блокатори використовують для лікування серцево-судинних захворювань вже впродовж десятиліть. Незважаючи на тривалу історію застосування та традиційний статус цієї групи як препаратів першої лінії для лікування гіпертонічної хвороби, все ще залишалися питання щодо ефективності засобів цього класу порівняно із іншими групами антигіпертензивних засобів. Бета-блокатори – гетерогенний клас препаратів з різноманітними фармакологічними та фізіологічними властивостями. Їх поділяють на три покоління: неселективні (I покоління), b<sub>1</sub> – селективні адреноблокатори (II покоління) та бета-блокатори з вазодилатаційними властивостями (III покоління). Значна частина несприятливих ефектів, які були виявлені в останніх мета-аналізах, взяті з досліджень за участю традиційних низькоселективних бета-блокаторів, таких як атенолол. Однак висновки з традиційними кардіоселективними бета-блокаторами не можуть бути екстрапольовані на інших представників класу, особливо тих, що мають вазодилатаційну активність.

Селективні бета-блокатори з вазодилатаційними властивостями (наприклад, небіволол) знижують артеріальний тиск значною мірою через зниження системного судинного опору, а не за рахунок зменшення серцевого викиду, як це спостерігається при використанні традиційних бета-блокаторів. Здатність до вазодилатації запобігає виникненню таких побічних ефектів як несприятливий вплив на метаболізм глюкози та ліпідів, включаючи підвищений ризик розвитку нових випадків цукрового діабету.

Саме тому бета-блокатори цієї групи вдало використовують для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із супутньою патологією. Бета-блокатори із вазодилатаційними власти-

востями рекомендовані для застосування у хворих із ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, обструктивними захворюваннями периферійних судин, які мають високий артеріальний тиск.

Згідно з документом «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», який створений на основі міжнародних та вітчизняних рекомендацій, до груп препаратів першого ряду для лікування АГ входить група бета-блокаторів [11].

Більше того, в нових Європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів із АГ 2018 року, які були щойно представлені на Європейському конгресі з АГ у м. Барселона, зазначено наступне [1]:

1. Серед усіх антигіпертензивних препаратів інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та діуретики (тіазидні та тіазидоподібні, такі як хлорталідон та індапамід) продемонстрували ефективне зниження артеріального тиску, кардіоваскулярних подій. Отже, вони можуть бути визначені як основа антигіпертензивної терапії.

2. Комбіноване лікування рекомендується для більшості пацієнтів з гіпертонічною хворобою як початкова терапія. Переважні комбінації повинні включати блокатор ренін-ангіотензинової системи (або інгібітор АПФ, або блокатор рецепторів ангіотензину II) з блокатором кальцієвих каналів або сечогінним засобом. Інші комбінації п'яти основних класів також можуть бути використані.

3. Бета-блокатори рекомендується поєднувати з будь-яким іншим основним класом лікарських засобів, якщо є певні клініч-

ні ситуації, наприклад стенокардія, інфаркт міокарда, серцева недостатність, або з метою контролю серцебиття.

Один із перших представників цієї фармакологічної групи – пропранолол – почали використовувати для зниження артеріального тиску вже у 1976 році. З того часу було проведено багато клінічних досліджень, у яких вивчалася ефективність селективних та неселективних бета-блокаторів. За результатами великого мета-аналізу досліджень, в яких брали участь 37 872 пацієнти, при порівнянні гіпотензивного ефекту інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію, бета-блокаторів та діуретиків відчутної різниці між зниженням артеріального тиску в різних групах за час дослідження (від 2 до 8 років) не спостерігалось (систоличний АТ від 0 до 3 мм рт. ст. та діастолічний АТ від 1 до 2 мм рт. ст.) [3].

Отже, бета-блокатори мають виражений гіпотензивний ефект, однак у різних молекул існує певна різниця в механізмі зниження артеріального тиску, кількості побічних ефектів та впливі на розвиток ускладнень. Традиційні бета-блокатори, такі як пропранолол, атенолол, метопролол та бісопролол, знижують артеріальний тиск переважно за рахунок зниження серцевого викиду завдяки хронотропному та інотропному механізмам. Проте зменшення серцевого викиду та периферійна вазоконстрикція за рахунок  $\beta_2$ -адреноблокади можуть провокувати зменшення кровопостачання в периферійних тканинах, зокрема в скелетних м'язях. Наслідком цих змін можуть стати порушення метаболізму ліпідів та глюкози з подальшим розвитком цукрового діабету та ендотеліальної дисфункції. Тому невазодилатаційні бета-блокатори мають певні обмеження у застосуванні. Ці обмеження чітко сформульовані в клінічних рекомендаціях з артеріальної гіпертензії ESH/ESC 2013 року [2], більше того, в цьому документі вперше наголошено, що в лікуванні АГ переваги сьогодні надаються вазодилатаційним препаратами: «... деякі з обмежень для традиційних бета-блокаторів, як вважається, не характерні для деяких вазодилатаційних бета-блокаторів, таких як целіпролол, карведилол і небіволол, які більш широко використовують сьогодні і які знижують центральний пульсовий тиск і жорсткість аорти краще, ніж атенолол або метопролол, а також впливають на чутливість до інсуліну менше, ніж метопролол. Небіволол, як нещодавно було продемонстровано, не погіршує толерантності до глюкози, порівняно з плацебо, навіть при додаванні гідрохлортиазиду, не впливає на опір дихальних шляхів у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень».

Вазодилатаційні бета-блокатори знижують артеріальний тиск більшою мірою за рахунок зниження системного судинного опору, аніж через зміну серцевого викиду. Завдяки периферійній вазодилатації препарати цієї підгрупи сприяють зменшенню серцевого перед- та постнавантаження, а також забезпечують відсутність впливу на обмін ліпідів та глюкози.

Окрім цього, вони здатні впливати на жорсткість стінки судин та їх ремоделювання, що приводить до зменшення центрального аортального тиску. Це важливо, адже ремоделювання артерій призводить до збільшення жорсткості артеріальної стінки, що супроводжується зростанням швидкості поширення пульсової хвилі, тим самим збільшуючи центральний аортальний тиск. Знижуючи артеріальний тиск у більш фізіологічний спосіб,

вазодилатаційні бета-блокатори мають переваги перед традиційними представниками цієї групи.

Саме тому виникла необхідність порівняння наслідків клінічного застосування різних представників класу бета-блокаторів. У 2017 році в журналі Американського Коледжу Кардіології були представлені результати дослідження, у якому вивчалася частота виникнення кардіоваскулярних ускладнень, які призвели до госпіталізації пацієнтів з АГ на фоні застосування небівололу, атенололу та метопрололу [7]. Передумовою такого аналізу була відсутність порівняння можливостей зниження ризику виникнення серцево-судинних подій між вазодилатаційними (небіволол) та невазодилатаційними (атенолол та метопролол) бета-блокаторами. Це було велике ретроспективне дослідження (81 402 пацієнти), що мало на меті порівняти вплив монотерапії АГ різними бета-блокаторами на ризик виникнення ускладнень. За первинну кінцеву точку було взято ризик госпіталізації пацієнтів внаслідок серцево-судинних подій (інфаркту міокарда, інсульту, стенокардії, застійної серцевої недостатності). Виявлено, що застосування метопрололу та атенололу на 68 % та 105 % відповідно підвищувало ризик госпіталізації з приводу серцево-судинних подій, порівняно з терапією небівололом.

Вже цього року (2018) було проведено нове велике ретроспективне дослідження, в якому бета-блокатори вивчали як компонент комбінованої терапії у пацієнтів з АГ [4]. Ризик госпіталізації через серцево-судинні події (інфаркт міокарда, інсульт, стенокардія, застійна серцева недостатність) оцінювали у 50 361 хворого, який отримував комбіновану антигіпертензивну терапію (атенолол, або метопролол, або небіволол плюс  $\geq 1$  інший препарат для зниження АТ). Відзначено, що так само, як і в попередньому дослідженні, ризик госпіталізації хворих внаслідок серцево-судинних подій був значно вищий у групах атенололу та метопрололу, ніж небівололу (на 33 та 91 % відповідно).

Цей факт змушує замислитися над питанням доцільності переведення хворих зі старих невазодилатаційних бета-блокаторів на небіволол навіть за умов адекватного контролю АТ.

З погляду повсякденної клінічної практики також привертають увагу дослідження, в яких порівнювали небіволол з бісопрололом – найбільш селективним серед класичних невазодилатаційних бета-блокаторів.

У 2013 році в дослідженні за участі 40 хворих з АГ I-II ст продемонстровано, що при однаковому зниженні периферійного артеріального тиску (АТ) у групах небівололу та бісопрололу центральний систолічний АТ у групі небівололу зменшувався більше, ніж у групі бісопрололу (відповідно 16,45 та 13,82 мм рт. ст.) [10]. Слід зазначити, що саме зниження центрального, а не периферійного АТ, пов'язано зі зменшенням ризику розвитку такого ускладнення як ішемічний інсульт.

В іншому дослідженні порівнювали вплив бісопрололу, карведилолу та небівололу на якість життя практично здорових людей, які приймали вищезазначені препарати протягом 1 тижня [9]. Як виявилось, бісопролол на 44 % ( $p < 0,05$ ) знижував нічний синтез мелатоніну, що, як відомо, може спричинити порушення сну, тоді як небіволол і карведилол не впливали на цей показник. При цьому сумарний показник якості життя (QOL) при

застосуванні карведилолу був незначно, але достовірно нижчим, ніж при застосуванні інших препаратів, при цьому ні бісопролол, ні небіволол не впливали на якість життя.

Ще одне важливе з практичної точки зору дослідження стосується впливу різних бета-блокаторів на агрегацію тромбоцитів у пацієнтів із ішемічною хворобою серця, що отримують подвійну антитромбоцитарну терапію [8]. Дослідження включало 331 пацієнта, який впродовж 2011 року лікувався на кафедрі кардіології одного з європейських медичних центрів. Пацієнти були поділені на 4 групи залежно від типу призначеного бета-адреноблокатора (бісопролол, небіволол, метопролол та карведилол). У них вимірювали різні показники агрегації тромбоцитів. Отримані результати наочно продемонстрували, що пацієнти з ІХС на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії, які приймали небіволол, мали значно нижчий рівень залишкової АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, порівняно з вихідним рівнем, ніж пацієнти, які використовували бісопролол.

Отже, бета-блокатори є великою групою лікарських засобів, що мають різну активність щодо зниження артеріального тиску, а також дещо по-різному впливають на виникнення серцево-судинних ускладнень. Завдяки високій селективності та вазодилатативним властивостям небіволол має низку переваг перед звичайними кардіоселективними препаратами. Зокрема, він запобігає розвитку ендотеліальної дисфункції (сприяючи вивільненню оксиду азоту судинною стінкою), має антиагрегаційний вплив на тромбоцити, чинить антиоксидантну дію, пропорційно знижує центральний та периферійний АТ. Окрім цього, застосування небівололу не має негативного впливу на метаболізм глюкози та ліпідів, тому цей препарат широко призначають пацієнтам із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом. Небіволол не викликає еректильної дисфункції, не погіршує нічний сон пацієнтів.

## Резюме

### Небіволол – високоселективний бета-блокатор для попередження фатальних наслідків артеріальної гіпертензії

О. Н. Барна

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

В международных и отечественных рекомендациях группа бета-блокаторов определена в качестве препаратов первого ряда для лечения артериальной гипертензии. Благодаря выраженному антигипертензивному эффекту и высокому профилю безопасности их применение позволяет влиять на тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний, вероятность возникновения осложнений. Среди представителей бета-блокаторов особого внимания заслуживают именно препараты с вазодилатационными свойствами, которые имеют высокий уровень кардиоселективности. Небіволол, как вазодилатационный бета-блокатор, изучали в ряде клинических исследований, результаты которых доказывают, что его назначение больным с артериальной гипертензией, по сравнению с другими кардиоселективными бета-блокаторами, приводит к выраженному уменьшению риска осложнений, эффективному снижению артериального давления. Высокий профиль безопасности обусловлен отсутствием влияния на метаболизм липидов и углеводов, а также на эректильную функцию у мужчин.

**Ключевые слова:** вазодилатация, бета-блокаторы, небіволол

Усі ці додаткові переваги дають чітке усвідомлення доцільності застосування саме вазодилатативних бета-блокаторів у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

## Список використаної літератури

- 2018 European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH) Joint Guidelines for the Management of Arterial Hypertension <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting>
- 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) // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, Issue 28. – P. 2159–2219.
- Neal B. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials / B. Neal, S. MacMahon, N. Chapman // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1959–1964.
- Cardiovascular outcomes with  $\beta$ -blocker combination treatment in patients with hypertension: a large, retrospective cohort study / Brent Egan, Jan Basile, Henry Punzi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, Issue 11. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)32293-9
- Beta-blockers for hypertension (Review) Copyright © 2017 The Authors. Cochrane Database of Systematic Reviews published by John Wiley & Sons, Ltd. on behalf of The Cochrane Collaboration.
- Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension (Review) Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- Cardiovascular outcomes with nebivolol, atenolol and metoprolol in patients with hypertension: a large, retrospective, propensity score-matched cohort study / Brent Egan, Alan Gradman, Sanjida Ali [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – № 69 (11 Supplement). – P. 1691. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)35080-5
- Influence of Different  $\beta$ -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy / V. Ignjatovic, S. Pavlovic [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2016. – № 21 (1). – P. 44–52.
- Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol / Stoschitzky K., Stoschitzky G., Brussee H. [et al.] // *Cardiology*. – 2006. – № 106 (4). – P. 199–206.
- Influence Beta-Blockers on Central Blood Pressure in Patients with Arterial Hypertension // O. Rekovets, Y. Sirenko [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2013. – № 15.
- Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384.

## Summary

### Nebivolol – a highly selective beta-blocker for the prevention of fatal effects of arterial hypertension

O. M. Barna

O. O. Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

The international and domestic recommendations a group of beta-blockers is defined as first-line drugs for the treatment of arterial hypertension. Due to the expressed antihypertensive effect and high safety profile, their use can affect the severity of cardiovascular disease, the probability of complications. Among the representatives of beta-blockers, particular attention is being paid to drugs with vasodilating properties that have a high level of cardioselectivity. Nebivolol, as a vasodilating beta-blocker, participated in a series of large clinical studies, the results of which prove that its appointment to patients with arterial hypertension, compared with other cardioselective beta-blockers, leads to a marked reduction in the risk of complications, an effective reduction in blood pressure. The high safety profile is due to the lack of influence on the metabolism of lipids and carbohydrates, as well as on the erectile function of men.

**Key words:** vasodilatation, beta-blocker, nebivolol

**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ****СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5**

**Склад діючої речовини:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить небівололу 5 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг.

**Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або інших компонентів препарату; печінкова недостатність або порушення функції печінки; анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); гостра серцева недостатність, кардіогенний шок; синдром слабкості синусового вузла; атріовентрикулярна блокада другого та третього ступенів; брадикардія, артеріальна гіпотензія; бронхоспазм та бронхіальна астма; нелікована феохромоцитома.

**Виробники:** Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина; Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.  
За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Небілет® Плюс 5/12,5 № ПА/15245/01/01, наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 624

**Спосіб застосування та дози.** Дозування становить одну таблетку (5 мг/12,5 мг) на добу.

**Побічні реакції.** Небіволол: часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, запор, нудота, діарея, підвищена втомлюваність, набряки. Побічні реакції, що зустрічаються іноді ( $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ) та дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ), наведені в інструкції. Гідрохлоротіазид: лейкопенія, нейтропенія, анафілактична реакція, дегідратація, подагра, цукровий діабет, метаболічний алкалоз, гіперурикемія, порушення балансу електролітів.