

## БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР НЕБИВОЛОЛ В НОВЫХ РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ратова Л.Г., Чазова И.Е.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

В 1948 г. R.Ahlquist предположил, что стимулирующее действие катехоламинов на сердечно-сосудистую систему опосредуется через два типа адренорецепторов. В конце 50-х годов были проведены первые исследования по созданию лекарственных препаратов, которые могут подавлять стимулирующие эффекты катехоламинов. Руководителем работ, приведших к созданию первых  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), был J.Black, который в 1988 г. за свои работы в этой области был удостоен Нобелевской премии. В 1964 г. в Британском медицинском журнале появились первые сообщения о применении  $\beta$ -АБ пропранолола для лечения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме сердечно-сосудистых заболеваний,  $\beta$ -АБ оказались весьма эффективны при лечении тиреотоксикоза, мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома и многих других состояний. В настоящее время они являются наиболее эффективными средствами для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда. Доказана их эффективность в качестве средств для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при лечении АГ.

Бета-АБ уже давно являются препаратами выбора при лечении больных с АГ, что подтверждено национальными и международными рекомендациями по антигипертензивной терапии. Применение  $\beta$ -АБ у пациентов с АГ обосновано благодаря снижению повышенного артериального давления и уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), особенно учитывая, что средний показатель ЧСС у лиц с АГ выше, чем в нормотензивной популяции. Этот факт был доказан в субанализе Фрамингемского исследования, где средний показатель ЧСС у пациентов с АГ был выше, чем в нормотензивной популяции, а летальность при последующем наблюдении возрастала по мере повышения ЧСС [1, 2]. Такая закономерность наблюдалась не только у молодых пациентов (18–30 лет), но и в средней возрастной группе, а также у больных старше 60 лет [1]. Повышение симпатического и снижение парасимпатического тонуса регистрируется в среднем у 30 % пациентов с АГ и, как правило, ассоциируется с метаболическим синдромом, гиперлипидемией, гиперинсулинемией и высоким риском развития ИБС [3–5]. Для таких пациентов применение  $\beta$ -АБ — патогенетически обоснованная терапия.

До сегодняшнего дня нет полного понимания механизма антигипертензивного действия препаратов группы  $\beta$ -АБ. Общепринятой классификации

$\beta$ -АБ не существует, и они представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении  $\beta$ -адренергических рецепторов. Антигипертензивное действие различных  $\beta$ -АБ реализуется за счет уменьшения сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежения ритма сокращений сердца; торможения секреции ренина; перестройки барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса; уменьшения высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов; увеличения высвобождения вазодилатирующих веществ (простагландинов E2 и I2, оксида азота, предсердного натрийуретического фактора и др.); уменьшения общего периферического сопротивления; влияния на сосудодвигательные центры продолговатого мозга. Однако механизм антигипертензивного действия  $\beta$ -АБ во многом зависит от  $\beta_1$ -селективности, наличия внутренней симпатомиметической активности, мембраностабилизирующего действия, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей конкретного препарата.

Существует ошибочное мнение, что при правильном дозировании любой  $\beta$ -АБ может быть эффективен при АГ, стенокардии и аритмии. Однако это не соответствует действительности в силу наличия клинически важных фармакологических различий между препаратами этой группы, а также разных фармакокинетических свойств, определяющих стабильность и продолжительность действия в клинических условиях. Так, прочность связи лекарственного средства с рецептором определяет концентрацию медиатора норадреналина, которая требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора, поэтому терапевтические дозы небиволола и бисопролола ниже, чем у атенолола, метопролола и пропранолола, у которых связь с  $\beta$ -адренорецептором менее прочная.

Наиболее удобная классификация используемых в клинической практике  $\beta$ -АБ разделяет их на подгруппы в зависимости от  $\beta_1$ -селективности и внутренней симпатомиметической активности (ВСА). Селективность  $\beta$ -АБ к  $\beta_1$ -адренорецепторам отражает способность препаратов в разной степени блокировать специфические  $\beta$ -адренорецепторы в тканях. Селективность по отношению к  $\beta_1$ -адренорецепто-

рам имеет важное клиническое значение не только при бронхообструктивных заболеваниях, но и при использовании у пациентов с АГ, при заболеваниях периферических сосудов, в частности при болезни Рейно и перемежающейся хромоте. При назначении селективных  $\beta_1$ -АБ  $\beta_2$ -адренорецепторы остаются активными и реагируют на эндогенные катехоламины и экзогенные адреномиметики, что сопровождается вазодилатацией.

Классификация  $\beta$ -АБ:

1. Неселективные  $\beta_1, \beta_2$ -блокаторы:

а) без ВСА: пропранолол, надолол, соталол, тимолол и др.

б) с ВСА: алпренолол, бопиндол, окспренолол, пиндол и др.

2. Селективные  $\beta_1$ -блокаторы:

а) без ВСА: небиволол, бисопролол, метопролол, атенолол, эсмолол и др.

б) с ВСА: ацебутолол, практолол, талинолол.

Также важным для клинической практики является деление  $\beta$ -АБ в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств:

1.  $\beta$ -АБ без вазодилатирующих свойств:

а) неселективные: пропранолол, алпренолол, надолол, окспренолол, пиндол и др.

б)  $\beta_1$ -селективные: атенолол, бетаксолол, метопролол, эсмолол и др.

2.  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами:

а) неселективные: карведилол, пиндол, лабетолол и др.

б)  $\beta_1$ -селективные: небиволол.

Липофильность или гидрофильность  $\beta$ -АБ играет важное значение в фармакокинетике препарата. Водорастворимые  $\beta$ -АБ (атенолол, соталол и надолол) неполностью и неравномерно всасываются в желудочно-кишечном тракте, из организма элиминируются преимущественно через почки и мало метаболизируются в печени. Умеренно липофильные препараты (бисопролол, бетаксолол, тимолол) имеют смешанный путь элиминации и частично метаболизируются в печени. Высоколипфильные (небиволол, пропранолол, метопролол, карведилол) быстро и практически полностью всасываются, а метаболизируются преимущественно в печени. Это имеет важное клиническое значение, так как дозу и частоту приема липофильных  $\beta$ -АБ следует уменьшать при нарушении функции печени, а гидрофильных  $\beta$ -АБ — при нарушении функции почек. При этом только липофильные  $\beta$ -АБ оказывают влияние на сосудодвигательные центры продолговатого мозга, так как они легче, чем гидрофильные препараты, проникают через гематоэнцефалический барьер, и лишь липофильные  $\beta$ -АБ обладают кардиопротективным действием [6].

В настоящее время доступны многие  $\beta$ -АБ, однако данные об их влиянии на отдаленный прогноз у боль-

ных с АГ противоречивы. Именно поэтому  $\beta$ -АБ уделено особое внимание как в европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 [7], так и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, хотя формально перечень показаний к их назначению изменился незначительно. В рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [8] указывается, что существенной проблемой при лечении  $\beta$ -АБ является их неблагоприятное метаболическое действие (дислипидемия, снижение толерантности к глюкозе), поэтому их не рекомендуется назначать лицам с МС и высоким риском развития СД, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками. Кроме того, в многоцентровых исследованиях была показана достоверно меньшая эффективность  $\beta$ -АБ по предупреждению мозгового инсульта в сравнении с другими антигипертензивными препаратами. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на  $\beta$ -АБ, имеющие дополнительные вазодилатирующие свойства (небиволол и карведилол) и высокоселективные (бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения). Среди этих препаратов наибольшего внимания заслуживает небиволол, т. к. он сочетает высокую селективность и имеет дополнительные вазодилатирующие свойства, в то время как карведилол является неселективным  $\beta$ -блокатором, а бисопролол и метопролола сукцинат не имеют дополнительных свойств. В различных исследованиях было показано, что небиволол обладает вазодилатирующими свойствами, опосредованными высвобождением из эндотелия оксида азота (NO) [9,10]. Доказано, что он улучшает эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции NO путем стимуляции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), а также за счет уменьшения окислительной инактивации NO. Таким образом, небиволол может обладать значимыми защитными свойствами в отношении эндотелия за счет улучшения биодоступности NO. Скорее всего в течение ближайших лет небиволол станет препаратом первого выбора среди  $\beta$ -АБ для лечения пациентов с АГ, т. к. он показал равную антигипертензивную эффективность по сравнению с другими  $\beta$ -АБ при меньшем количестве нежелательных явлений, обладает благоприятным метаболическим профилем и положительным влиянием на функцию эндотелия [11].

Сопоставимая антигипертензивная эффективность небиволола с атенололом, метопрололом и бисопрололом была доказана в мета-анализе 10 исследований у пациентов с мягкой и умеренной АГ, где небиволол напрямую сравнивался с этими  $\beta$ -АБ [12]. Этот же ме-

та-анализ показал, что небиволол имеет более благоприятный профиль переносимости, чем атенолол, метопролол и биспоролол при лечении пациентов с АГ. Так риск развития всех нежелательных явлений у пациентов, лечившихся небивололом, был в три раза ниже, а нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, в 2 раза ниже по сравнению с этими  $\beta$ -АБ [12]. В различных исследованиях у пациентов с АГ было показано, что небиволол не обладает негативным влиянием на углеводный и липидный обмен и не приводит к увеличению частоты возникновения новых случаев сахарного диабета по сравнению с плацебо [13–15]. Особое влияние небиволола на углеводный и липидный обмен может быть связано с высокой селективностью и модуляцией оксидативного стресса данным препаратом [16].

Влияние  $\beta$ -АБ на обмен углеводов опосредуется через  $\beta_2$ -адренорецепторы, так как через эти рецепторы регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени. Поэтому применение неселективных  $\beta$ -АБ увеличивает риск развития СД типа 2, а при его наличии сопровождается повышением уровня глюкозы в плазме крови, несмотря на проводимую сахароснижающую терапию. Высокоселективный  $\beta$ -АБ третьего поколения небиволол не удлиняет гипогликемию, индуцированную инсулином, так как гликогенолиз и секреция глюкагона опосредуются через  $\beta_2$ -адренорецепторы. В клиническом исследовании YESTONO было наглядно доказано, что лечение единственным представителем третьего поколения  $\beta$ -АБ небивололом больных АГ в сочетании с СД типа 2 позволяет

значительно снизить АД и ЧСС, достоверно уменьшить выраженность микроальбуминурии, характеризуется хорошей переносимостью и крайне малой частотой развития нежелательных явлений. Однако особо стоит отметить положительные метаболические эффекты лечения небивололом в виде моно- и комбинированной терапии на углеводный и липидный обмен. Через 3 месяца применения небиволола величина глюкозы натощак снизилась на 13,1 мг/дл ( $p < 0,001$ ), гликозилированного гемоглобина — на 0,25 % ( $p < 0,001$ ), общего холестерина — на 16,3 мг/дл ( $p < 0,001$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности — на 13,3 мг/дл ( $p < 0,001$ ), триглицеридов — на 24,1 мг/дл ( $p < 0,001$ ), а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности повысился на 2,4 мг/дл ( $p < 0,001$ ) [17]. Эти факты свидетельствуют о том, что чувствительность к инсулину при использовании небиволола не снижается, в отличие от остальных  $\beta$ -АБ, особенно неселективных.

Таким образом, при выборе  $\beta$ -АБ для длительной терапии у пациентов с АГ следует учитывать фармакологические особенности препаратов. Необходимо отдавать предпочтение высокоселективным липофильным  $\beta$ -АБ с дополнительными свойствами, эффективность и безопасность которых установлена в контролируемых исследованиях у пациентов с АГ. Небиволол не только отвечает всем этим требованиям, но и обладает вазодилирующим действием, улучшает эндотелиальную функцию, что обеспечивает его дополнительные преимущества по сравнению с другими представителями группы  $\beta$ -адреноблокаторов.

### Литература

- Gillman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study // *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
- Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate // *J Cardiovascular Pharmacol Therapeutics* 2001; 6 (4): 313–33.
- Kaplan NM. Multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension // *J Hypertension* 1995; 13 (2): 1–58.
- McInnes GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens* 1995; 13 (2): 49–56.
- Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension // *Eur Heart J* 1998; 19 (F): 14–18.
- S. Yusuf и соавт., 1985.
- ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension* 2007; 25: 1105–87.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Проект Российских рекомендаций // Приложении к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» № 4, 2008.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients // *Blood Press Suppl* 2004; 1:17–32.
- Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation betablocker // *Blood Press Suppl* 2004; 1:2–16.
- E. Agabiti Rosei, D. Rizzoni. Metabolic Profile of Nebivolol, a  $\beta$ -Adrenoceptor Antagonist with Unique Characteristics // *Drugs* 2007; 67 (8):1097–107.
- E. Ambrosioni, C. Borghi Tolerability of nebivolol in clinical trials comparing it with other selective beta-blockers in the treatment of hypertension. A meta-analysis // *High Blood Press & Cardiovascular Prevention* 2005; 12 (1):27–35.
- Predel HG, Mainka W, Schillings W, et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension // *J Hum Hypertens* 2001; 15 (10):715–21.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur Heart J* 2005; 26 (3):215–25.
- SENIORS, data on file. In: The Proceedings of the World Congress of Cardiology; 2006 Sept. 2–6, Barcelona.
- Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients // *J Hypertens* 2006; 24 (3):591–6.
- A.C. Schmidt, C. Graf, K. Brixius, J. Scholze. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study // *Clinical Drug Investigation* 2007; 27 (12):841–9.

Поступила 5/06-2008