

β-Адреноблокатор с уникальными характеристиками – небиволол

Л.Г.Ратова, И.Е.Чазова
РК НПК Росмедтехнологий, Москва

Основная цель лечения больного с артериальной гипертонией (АГ) – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Достичь ее невозможно без снижения артериального давления (АД) до целевого уровня, указанного в рекомендациях по диагностике и лечению АГ [1]. β-Адреноблокаторы (БАБ) уже давно являются препаратами выбора при лечении больных с АГ, что подтверждено национальными и международными рекомендациями по антигипертензивной терапии. Применение БАБ у пациентов с АГ обосновано благодаря снижению повышенного АД и уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), особенно учитывая, что средний показатель ЧСС у лиц с АГ выше, чем в нормотензивной популяции. Этот факт доказан в субанализе Фрамингемского исследования, где средний показатель ЧСС у пациентов с АГ был выше, чем в нормотензивной популяции, а летальность при последующем наблюдении увеличивалась по мере повышения ЧСС [2, 3]. Такая закономерность наблюдалась не только у молодых пациентов (18–30 лет), но и в средней возрастной группе, а также у больных старше 60 лет [2]. Повышение симпатического тонуса и снижение парасимпатического регистрируется в среднем у 30% пациентов с АГ и, как правило, ассоциируется с метаболическим синдромом (МС), гиперлипидемией, гиперинсулинемией и высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [4–6]. Для таких пациентов применение БАБ – патогенетически обоснованная терапия.

В клинической практике доступны многие БАБ, однако данные об их влиянии на отдаленный прогноз у больных с АГ противоречивы. Именно поэтому БАБ уделено особое внимание как в Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 г. [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 АГ Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [1] указывается, что существенной проблемой при лечении БАБ является их неблагоприятное метаболическое действие (дислипидемия, снижение толерантности к глюкозе), поэтому их не рекомендуется назначать лицам с МС и высоким риском развития сахарного диабета (СД), особенно в сочетании с тиазидными диуретиками. Кроме того, в многоцентровых исследованиях показана достоверно меньшая эффективность БАБ по предупреждению мозгового инсульта по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, в которых главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на БАБ, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), и высокоселективные (бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения). Среди этих препаратов наибольшего внимания заслуживает небиволол, так как он сочетает высокую селективность и имеет дополнительные свойства, в то время как карведилол является неселективным αβ-блокатором, а бисопролол и метопролола сукцинат не имеют дополнительных свойств. В разных исследованиях показано, что небиволол обладает вазодилатирующими свойствами, опосредованными высвобождением из эндотелия NO [8, 9]. Доказано, что он улучшает эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции NO путем стимуляции эндотели-

альной 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 БАБ для лечения пациентов с АГ, так как он показал равную антигипертензивную эффективность по сравнению с другими БАБ при меньшем количестве нежелательных явлений (НЯ) и обладает благоприятным метаболическим профилем и положительно влияет на функцию эндотелия [10].

Фармакокинетика

Небиволол – рацемическая смесь равных соотношений D- и L-изомеров. β₁-Блокирующую активность оказывает D-изомер, а за активацию NO ответствен L-изомер [11, 12].

Небиволол хорошо всасывается после перорального приема, его пиковая концентрация в плазме достигается через 0,5–2 ч, а уже через 24 ч после начала приема устанавливается постоянный среднетерапевтический уровень в крови [13]. Учитывая большой период полувыведения небиволола и его метаболитов, который может превосходить 24 ч, оправдано применение препарата 1 раз в сутки [14]. Всасывание небиволола после перорального приема не зависит от приема пищи, возраста, пола или массы тела пациента [13, 15]. Небиволол метаболизируется в печени через систему цитохрома (CYP) 2D6 с образованием активных гидроксиметаболитов, и выводится практически равномерно через почки и кишечник [16, 17].

Клинические эффекты небиволола

Сопоставимая антигипертензивная эффективность небиволола с атенололом, метопрололом и бисопрололом доказана в метаанализе 10 исследований у пациентов с мягкой и умеренной АГ, в которых небиволол напрямую сравнивали с этими БАБ [18]. Этот же метаанализ показал, что небиволол имеет более благоприятный профиль переносимости, чем атенолол, метопролол и бисопролол при лечении пациентов с АГ. Так риск развития всех НЯ у пациентов, лечившихся небивололом, был в 2 раза ниже, а НЯ, связанных с приемом препарата, в 2 раза ниже по сравнению с этими БАБ [18]. Однако гемодинамические эффекты небиволола значительно отличаются от других БАБ, например атенолола. В двойном слепом рандомизированном исследовании у больных с АГ атенолол уменьшал ударный объем и ЧСС, в то время как небиволол уменьшал общее периферическое сосудистое сопротивление и увеличивал ударный объем [19]. Лечение небивололом в дозе 5 мг/сут по сравнению с метопрололом в дозе 100 мг/сут у 80 пациентов с недавно диагностированной АГ через 6 мес привело к сопоставимому снижению АД, однако брадикардический эффект был более выражен в группе метопролола [20]. Но только небиволол показал способность уменьшать оксидативный стресс, инсулинорезистентность и плазменные уровни P-селектина, который играет важную роль в иницировании процессов атеросклероза [20].

Лечение небивололом в дозе 5 мг/сут оказывает сопоставимый антигипертензивный эффект по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом в дозе 20 мг/сут и реже вызывает развитие НЯ [21]. Антигипертензивная эффективность небиволола

Таблица 1. Изменение метаболических показателей в исследовании YESTONO.

Показатель	N	Исходно	Динамика через 3 мес	p
		(среднее ± std)	(среднее ± std)	
Масса тела, кг	2797	86,6±14,7	-1,0±2,4	<0,001
Глюкоза натощак, мг/дл	1644	135,1±34,2	-13,1±27,0	<0,001
Гликозилированный гемоглобин, %	1485	6,93±0,8	-0,25±0,59	<0,001
Общий ХС, мг/дл	1327	223,7±43,8	-16,3±31,3	<0,001
ЛПНП, мг/дл	1068	139,7±38,8	-13,3±27,5	<0,001
ЛПВП, мг/дл	1037	49,8±17,0	2,4±18,0	<0,001
Триглицериды, мг/дл	1161	208,4±108,5	-24,1±75,4	<0,001
Креатинин, мг/дл	1332	1,04±0,56	0,0±0,43	нд

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 2. Изменение состояния почек в исследовании YESTONO.

Показатель	N	Исходно		Динамика через 3 мес		p
		N	%	N	%	
Наличие протеинурии	1190	48	4,0	39	3,3	нд
Наличие микроальбуминурии, <300 мг/24 ч	1173	133	11,3	100	8,5	<0,001

была сопоставима также с блокатором рецепторов ангиотензина типа 1 (АТ₁) лозартаном [22]. При применении в виде монотерапии небиволол также эффективно снижает АД, как и антагонисты кальциевых каналов амлодипин и нифедипин пролонгированного действия, как у молодых, так и у пожилых пациентов [23, 24], однако превосходит нифедипин в предотвращении избыточного подъема АД в ранние утренние часы. В отличие от остальных БАБ, применение которых, как правило, приводит к повышению уровня холестерина (ХС) в плазме крови, терапия небивололом через 12 нед привела к уменьшению уровня ХС на 5% от исходного [25, 26].

Безопасность небиволола

В контролируемых клинических исследованиях небиволол показал сопоставимую с плацебо частоту развития НЯ. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 909 пациентов с АГ действие небиволола в дозах 1,25–40 мг/сут сравнивали с плацебо; наблюдения проводили более 12 нед. Конечно, антигипертензивная эффективность небиволола была значительно больше, чем у плацебо, и зависела от принимаемой дозы. Частота развития НЯ, отмеченных пациентами, была практически одинаковой в группе небиволола и плацебо, а иногда на фоне приема небиволола НЯ развивались реже. НЯ, развившиеся в группах небиволол – плацебо, включали в себя головную боль (7,1% против 7,4%), усталость (3,6% против 2,5%), ринофарингит (2,9% против 7,4%), понос (2,8% против 2,5%) и головокружение (2,8% против 3,7%). Типичные неблагоприятные эффекты БАБ, такие как эректильная дисфункция, уменьшенное либидо, усталость, одышка и брадикардия, также встречались чрезвычайно редко и их частота не отличалась от таковой в группе плацебо [27].

Лечение БАБ, как правило, связывают с риском развития половой дисфункции у мужчин, однако недавний метаанализ показал, что риск этого НЯ при лечении небивололом в отличие от атенолола метопролола и бисопролола, не является реальным [28, 29]. Результаты клинического исследования у мужчин с АГ, которые жаловались на эректильную дисфункцию на фоне приема атенолола, метопролола или бисопролола, свидетельствуют о том, что у 66% из них замена принимаемого препарата на небиволол привела к значительному улучшению эректильной функции без изменения величины АД [30]. Можно предположить, что улучшение эректильной функции произошло из-за наличия у небиволола вазодилатирующих свойств, связанных со способностью влиять на синтез NO.

В разных исследованиях у пациентов с АГ показано, что небиволол не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен и не приводит к увеличению частоты возникновения новых случаев СД по сравнению с плацебо [31, 32]. Особое воздействие небиволола на углеводный и липидный обмен может быть связано с высокой селективностью и модуляцией оксидативного стресса данным препаратом [20]. Влияние БАБ на обмен углеводов опосредуется через β_2 -адренорецепторы, так как через эти рецепторы регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени. По этим причинам применение неселективных БАБ увеличивает риск развития СД типа 2, а при его наличии сопровождается повышением уровня глюкозы в плазме крови, несмотря на проводимую сахароснижающую терапию. Высокоселективный БАБ III поколения с вазодилатирующими свойствами небиволол не удлиняет гипогликемию, индуцированную инсулином, так как гликогенолиз и секреция глюкагона опосредуются через β_2 -адренорецепторы. В клиническом исследовании YESTONO доказано, что лечение единственным представителем III поколения БАБ небивололом у 2838 больных АГ в сочетании с СД типа 2 позволяет значительно снизить АД и ЧСС, достоверно уменьшает выраженность микроальбуминурии, характеризуется хорошей переносимостью и крайне малой частотой развития НЯ. Большинству (81%) пациентов небиволол назначали в дополнительной терапии или в качестве замены другого класса антигипертензивных препаратов, отмененного из-за неэффективного контроля АД или развития НЯ (в 52% и 45% случаев соответственно). Большинство (85%) пациентов принимали 5 мг небиволола ежедневно не менее 12 нед, а остальным больным понадобилось 2,5 или 10 мг небиволола в сутки. Целевого уровня АД достигли 62% пациентов по систолическому АД и 88% – по диастолическому АД. Снижение АД закономерно привело к увеличению переносимости физических нагрузок пациентами. Однако особо следует отметить положительные метаболические эффекты лечения небивололом в виде моно- и комбинированной терапии на углеводный и липидный обмен. Через 3 мес применения небиволола величина глюкозы натощак снизилась на 13,1 мг/дл ($p<0,001$), гликозилированного гемоглобина – на 0,25% ($p<0,001$), общего ХС – на 16,3 мг/дл ($p<0,001$), ХС липопротеинов низкой плотности – на 13,3 мг/дл ($p<0,001$), триглицеридов – на 24,1 мг/дл ($p<0,001$), а уровень ХС липопротеинов высокой плотности повысился на 2,4 мг/дл ($p<0,001$) (табл. 1), а также значительно уменьшилось количество пациентов с микроальбу-

Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5–5 мг 1 раз в сутки



**НОВЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ
В ЛЕЧЕНИИ**

- ✦ **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**

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

минурией (табл. 2) [33]. Еще более интересные результаты были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SENIORS у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В этом исследовании присоединение небиволола к стандартной терапии привело к достоверному снижению смертности и госпитализации из-за ССО, препарат доказал свою метаболическую нейтральность даже у больных с СД и дислипидемией. Частота развития новых случаев СД на фоне терапии небивололом составила 1,8%, и не отличалась от таковой в группе плацебо, где СД был диагностирован вновь у 2,1% пациентов [32]. Эти факты, несомненно, свидетельствуют о том, что чувствительность к инсулину при использовании небиволола не снижается в отличие от остальных БАБ, особенно неселективных.

Заключение

БАБ – один из основных классов лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных с АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточностью с целью снижения риска развития ССО и смерти от них. В настоящее время небиволол – самый высокоселективный БАБ, обладающий дополнительными вазодилатирующими свойствами, эффективность которого сопоставима не только с другими представителями этого класса антигипертензивных препаратов, но и с эффективностью других классов антигипертензивных препаратов. При этом переносимость лечения небивололом практически не отличается от таковой плацебо и лучше, чем у других БАБ. Вазодилатирующий эффект небиволола, его антиатеросклеротический эффект и позитивное воздействие на состояние сосудистой стенки позволяют предположить, что небиволол может дать гораздо больший органопротективный эффект, чем остальные БАБ, особенно у больных с изолированной систолической артериальной гипертензией, МС, с сопутствующим СД и наличием атеросклероза. Таким образом, небиволол имеет много дополнительных преимуществ по сравнению с другими представителями группы БАБ, что необходимо учитывать при выборе препарата для пациента с АГ.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Проект Российских рекомендаций. Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 4 (Прл.).
2. 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.
3. Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovascular Pharmacol Therapeutics* 2001; 6 (4): 313–33.
4. Kaplan NM. Multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension. *J Hypertension* 1995; 13 (2): 1–58.
5. McInnes GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens* 1995; 13 (2): 49–56.
6. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (F): 14–8.
7. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–87.
8. 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.
9. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation betablocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 2–16.
10. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic Profile of Nebivolol, a b-Adrenoceptor Antagonist with Unique Characteristics. *Drugs* 2007; 67 (8): 1097–107.
11. Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: Comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardio-vasc Drugs Therapy* 1998; 12: 339–44.
12. Mason RP, Kalinowski L et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 12: 3795–801.
13. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review *Drugs* 1999; 57: 644–51.
14. Simon G, Johnson ML. Comparison of antihypertensive and B1-adrenoreceptor antagonist effect of nebivolol and atenolol in essential hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1993; 15: 501–9.
15. Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 493–8.
16. Gu Z-M, Robinson RA, Cai L et al. Metabolism Study Of 14C-Nebivolol In Humans With Different CYP2D6 Genotypes. *AAPS Pharm-Sci* 2003; 5 (4): 3362.
17. Weber MA. The role of new b-blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 169–75.
18. Ambrosioni E, Borggi C. Tolerability of nebivolol in clinical trials comparing it with other selective beta-blockers in the treatment of hypertension. A meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prevent* 2005; 12 (1): 27–35.
19. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344–8.
20. Celik T, Iysoy A 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.
21. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S et al. the Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: A randomized, multicenter, double blind study. *Blood Press* 2003; 12 (suppl. 1): 30–5.
22. Van Bortel LM, Bulpitt C, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060–6.
23. Mazza A, Gil-Extremera B et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11: 182–8.
24. Lacourcière Y, Poirier L et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 660–6.
25. Ames RP. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. II. Non-diuretic drugs. *Drugs* 1986; 32: 335–57.
26. Lacourcière Y, Poirier I, Boucher S, Spendar J. Comparative effects of diltiazem sustained-release formulation and metoprolol on ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 318–24.
27. Weiss RJ, Weber MA, Carr AA et al. Nebivolol in the treatment of patients with stage 1 and stage 2 hypertension: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertension* 2005; 18: A96.
28. Ko DT, Hebert PR, Coggey CS et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351–7.
29. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JL. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomized trial. *J Human Hypertens* 1998; 12: 135–40.
30. Doumas M, Tsakiris A et al. Beneficial effects of switching from b-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006; 8: 177–82.
31. Predel HG, Maimka 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.
32. Flather MD, Shibata MC 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.
33. Schmidt AC, 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 Investigat* 2007; 27 (12): 841–9.

★