

УДК: 616.12-008.333.1(083.13)

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор; В.С. ПЕХЕНЬКО

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

В пошуку оптимальних рішень для лікування артеріальної гіпертензії

Резюме

Артеріальна гіпертензія призводить до значного погіршення якості життя пацієнта і несе в собі небезпеку виникнення тяжких фатальних наслідків. Лікування цього захворювання проводиться гіпотензивними засобами, до яких відноситься група блокаторів β -адренорецепторів (β -адреноблокаторів). Серед інших представників цієї групи препаратів найкраще зарекомендував себе небіволол, який відноситься до III покоління β -адреноблокаторів. Його застосування рекомендовано міжнародними та вітчизняними рекомендаціями з лікування артеріальної гіпертензії, оскільки окрім доведеної клінічної ефективності щодо зниження артеріального тиску він має низку додаткових корисних ефектів: зменшення проявів легеневої гіпертензії, запобігання розвитку тромбозів, зменшення проявів ішемічної хвороби серця тощо. Небіволол добре переноситься пацієнтами, оскільки характеризується як препарат з мінімальною кількістю побічних ефектів. Небіволол повністю відповідає вимогам до сучасних гіпотензивних засобів, що доведено найновішими клінічними дослідженнями 2015 року.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ефективність, небіволол

Гіпертонічна хвороба, яку можна назвати епідемією за поширеністю не тільки в нашій країні, але й по всьому світу, потребує тривалого (постійного) лікування. Тому підбір гіпотензивної терапії повинен бути виваженим та прискіпливим, адже пожиттєве застосування ліків вимагає від них максимальної клінічної ефективності та високого профілю безпечності. Серед основних груп гіпотензивних препаратів, які широко застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії, можна виділити групу блокаторів β -адренорецепторів (β -адреноблокаторів). Їх призначення з метою зниження артеріального тиску та корекції серцевої недостатності рекомендовано як вітчизняними настановами з лікування артеріальної гіпертензії, так і міжнародними рекомендаціями. Актуальність їх застосування не зникає, а розробка нових препаратів цієї групи, які мають доведену ефективність, позитивні додаткові ефекти та низьку кількість побічних ефектів, посилює довіру лікарів до β -адреноблокаторів.

В пошуках ефективної боротьби з підвищеним артеріальним тиском та з метою покращення прогнозу у хворих на ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу та серцеву недостатність сучасні фахівці постійно вивчають механізми патогенезу кожної з цих патологій. Адже використання ліків, які впливають на основну ланку патогенезу того чи іншого захворювання, є залогом успіху лікування. В цьому розрізі важливою стала інформація про роль оксиду азоту (NO) в захворюваннях серцево-судинної системи, оскільки відомо, що він чинить на неї регуляторну дію. Саме тому велика кількість досліджень була присвячена оксиду азоту та методам впливу на його вивільнення. Зокрема, є дані досліджень,

які підтверджують велике значення цього метаболіту в розвитку вазоспастичних станів, а отже – і в механізмах розвитку гіпертонічної хвороби. Однією з причин підвищення артеріального тиску є порушення NO-залежної дилатації судин і кардіогенних рефлексів. Наприклад, при ішемічній хворобі серця зниження рівня метаболітів NO стає індикатором виснаження компенсаторних вазодилатуючих механізмів організму, що говорить про несприятливий прогноз захворювання.

Отже, враховуючи роль оксиду азоту в розвитку хвороб серцево-судинної системи, препарати, які чинять вплив на його синтез, вивільнення ендотелієм і реалізацію основних ефектів або виступають в якості його донаторів, викликають надзвичайну зацікавленість у лікарів-клініцистів та зумовлюють його широке застосування. Саме такими препаратами є представники групи β -адреноблокаторів, зокрема небіволол (Небілет, компанії Берлін-Хемі, Німеччина). Цей препарат завдяки своїм вазодилатуючим та ангіопротекторним властивостям належить до III покоління β -адреноблокаторів, який є високоселективним по відношенню до рецепторів серцево-судинної системи ліпофільним препаратом. Небіволол складається з двох складових частин: D-небіволол та L-небіволол, кожна з яких має свою функцію. D-небіволол – виступає як кардіоселективний блокатор β_1 -адренорецепторів, а L-небіволол забезпечує вивільнення ендотелієм NO, забезпечуючи перебіг процесів вазодилатації. До основних клінічних ефектів небівололу (Небілету) відносять:

- виражений гіпотензивний ефект як в стані спокою, так і при фізичних навантаженнях;

- негативний хронотропний ефект (зменшення частоти серцевих скорочень, подовження діастолі);
- покращення діастолічної функції серця;
- зменшення проявів стенокардії за рахунок покращення коронарного кровотоку, зниження потреби міокарда в кисні;
- кардіопротекторний ефект;
- антиаритмічний ефект (завдяки сповільненню атріовентрикулярної провідності та пригніченню патологічного автоматизму серця).

Отже, небівол є універсальним препаратом для патогенетичного лікування артеріальної гіпертензії та супутніх захворювань серцево-судинної системи, оскільки його механізм дії патогенетично пов'язаний з механізмами розвитку цих патологічних станів.

Клінічна ефективність небіволу: особливості

Група β -адреноблокаторів є досить різноманітною, представники різних поколінь мають певні особливості клінічної ефективності. У випадку з небіволом можна зазначити, що він має певні переваги порівняно з іншими препаратами групи β -адреноблокаторів. Наприклад, у дослідженні O. Samr та співавторів, яке було представлено у 2003 році, вивчалася порівняльна характеристика небіволу з атенололом [2]. В цьому подвійному рандомізованому проспективному дослідженні виявилось, що зниження артеріального тиску за допомогою атенололу міцно пов'язане зі зменшенням серцевого викиду та скороченням серцевого ритму, в той час як гіпотензивний ефект небіволу реалізувався за рахунок зменшення периферичного опору зі збереженням серцевого викиду. Такі механізми дії небіволу забезпечують більш ефективне лікування не тільки артеріальної гіпертензії, але й серцевої недостатності (рис. 1).

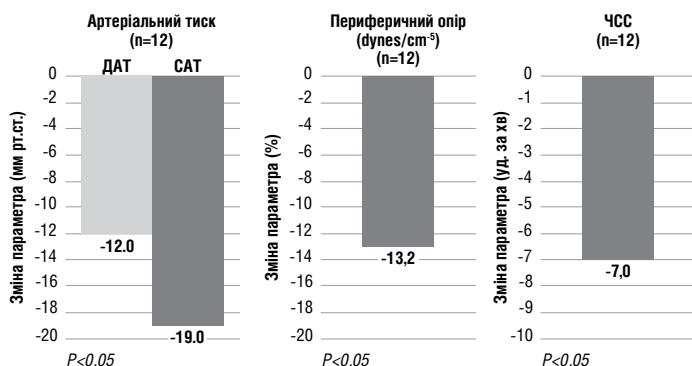


Рис. 1. Вплив небіволу (5 мг) на периферичний судинний опір та частоту серцевих скорочень (ЧСС)

Отже, однією з переваг небіволу (небілету) в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією є здатність однаково ефективно знижувати артеріальний тиск як у центральних, так і в периферичних судинах. В той час як інші β -адреноблокатори, не маючи додаткових вазодилатуючих властивостей, знижують центральний артеріальний тиск значно меншою мірою, ніж периферичний, що не забезпечує достатній захист пацієнта від можливого виникнення гострого порушення мозкового кровообігу.

При такій максимальній ефективності показник переносимості небіволу є також одним із найкращих в групі, оскільки він є висококардіоселективним, не має додаткової внутрішньої симпатоміметичної активності. Ризик виникнення брадикардії на фоні прийому небіволу мінімальний, а також надзвичайно рідко виникають такі побічні явища, як порушення дихання, висипання на шкірі тощо (таблиця). Такі дані були отримані в результаті багатьох випробувань та досліджень небіволу у порівнянні з плацебо [3].

Таблиця. Частота виникнення побічних ефектів при застосуванні небіволу в дозу 5 мг та 10 мг порівняно з плацебо

Побічні ефекти	Плацебо (n=205), %	Небівол 5 мг (n=459), %	Небівол 10 мг (n=461), %
Брадикардія	0	0	0
Діарея	2	2	2
Нудота	0	1	3
Відчуття втоми	1	2	2
Біль у грудній клітці	0	0	1
Периферичні набряки	0	1	1
Головний біль	6	9	6
Запаморочення	2	2	3
Безсоння	0	1	1
Порушення дихання	0	0	1
Висипка	0	0	1

Небівол в лікуванні легеневої гіпертензії

Легенева гіпертензія часто супроводжує захворювання серцево-судинної системи, в патогенезі розвитку цього стану важливим фактором можна зазначити ендотеліальну дисфункцію, яка впливає на ремоделювання судин бронхолегеневої системи. Тому важливо, щоб гіпотензивні препарати не посилювали явища легеневої гіпертензії, а навпаки – зменшували її прояви. З цього приводу в 2015 році медичній спільноті було представлено дослідження, яке вивчало вплив небіволу та метопрололу на легеневу гіпертензію залежно від змін, які чинили препарати на продукцію вазоактивних та прозапальних факторів, а також на ендотеліальні клітини і гладеньком'язові клітини легневих судин. В експериментальних умовах було виявлено, що лише небівол покращує ендотеліальну функцію, має позитивний вплив на ремоделювання судин бронхолегеневої системи та чинить сприятливу дію на функціонування серця. Таким чином, небівол має якості препарату, який здатен ефективно знижувати артеріальний тиск в умовах легеневої гіпертензії, не посилюючи її [4].

Вплив небіволу на агрегацію тромбоцитів

У пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця, використання β -адреноблокаторів дає змогу зменшити клінічні прояви захворювання та покращити прогноз. При цьому в схемі лікування досить

часто використовується також подвійна антитромбоцитарна терапія, спрямована максимально пригнітити агрегацію тромбоцитів і зменшити ризик виникнення ускладнень. З метою виявлення можливого впливу одночасного застосування препаратів для антитромбоцитарної терапії та β -адреноблокаторів V. Ignjatovic зі співавторами було проведено дослідження, в якому взяв участь 331 пацієнт, хворий на ішемічну хворобу серця [5]. Всіх хворих було розділено на 4 групи, які отримували різне лікування препаратами групи β -адреноблокаторів: бісопролол, небіволлол, метопролол та карведилол. Рівень агрегації тромбоцитів вимірювався за допомогою тесту на рівень аденозиндифосфату (АДФ) та інших показників. За результатами було виявлено, що у пацієнтів, які отримували небіволлол, рівень залишкової АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів був значно менший, ніж у групі пацієнтів, які лікувалися бісопрололом (рис. 2).

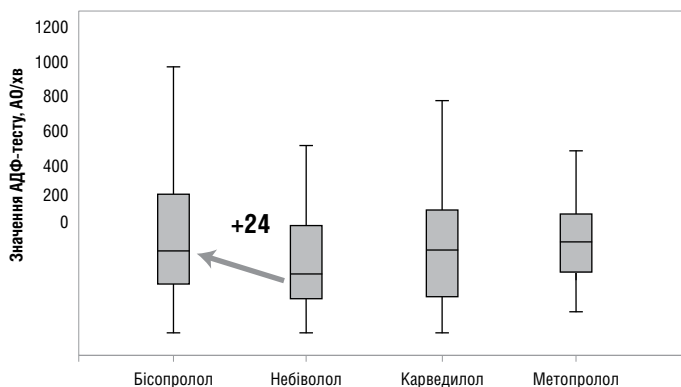


Рис. 2. Небіволол – β -адреноблокатор вибору на фоні подвійної анти-тромбоцитарної терапії

Вплив небіволлолу на щільність кісткової тканини

Артеріальна гіпертензія частіше зустрічається у пацієнтів середнього та похилого віку, у жінок цей період також співпадає з поступовим зниженням репродуктивної функції та початком клімактеричного періоду. Як відомо, існує таке поняття, як «постменопаузальний» остеопороз, який характеризується зменшенням кісткової маси та порушення будови (щільності) кісткової тканини. При цьому клінічно остеопороз проявляється підвищеною ламкістю кісток та високим ризиком виникнення переломів. Саме тому при підборі гіпотензивного препарату потрібно звертати увагу на його вплив на кісткову тканину та її щільність. Так, при проведенні дослідження, в якому взяли участь 56 жінок постменопаузального періоду віком від 50 до 65 років, які страждали на артеріальну гіпертензію та мали остеопенію, вивчався вплив різних представників β -адреноблокаторів на кісткову тканину [6]. Пацієнтки були рандомізовані на дві групи, одна з яких отримувала лікування небіволлолом, а інша – атенололом, після 12 місяців лікування проводили визначення мінеральної щільності кісток. В результаті аналізу отриманих даних було виявлено, що при лікуванні небіволлолом відбувалося збільшення мінеральної щільності кісток у хребті, на відміну від лікування атенололом. Отже, небіволлол як представник третього покоління β -адреноблокаторів,

окрім ефективної гіпотензивної дії, чинить також позитивний вплив на кісткову тканину, попереджуючи прогресування остеопорозу.

Еректильна дисфункція під впливом антигіпертензивної терапії

Еректильна дисфункція, серед інших причин свого розвитку, зумовлена також ураженням судин атеросклеротичного характеру та прогресуючою ендотеліальною дисфункцією. Внаслідок цього порушується синтез та вивільнення оксиду азоту та порушення вазодилатації. Оскільки препарати групи β -адреноблокаторів впливають на вивільнення NO, їх зв'язок із розвитком еректильної дисфункції також неодноразово ставав предметом досліджень та дискусій. У 2005 році вийшла одна з перших робіт, яка доводила, що небіволлол не чинить негативного впливу на еректильну функцію [7]. Серед інших досліджень варто відмітити NOED, в якому було виявлено, що небіволлол покращує показник еректильної функції (міжнародного індексу) порівняно з метопрололом, який його знижував [8]. Наймасштабнішим можна назвати дослідження DELTA, участь в якому взяли 1242 пацієнти, які отримували різне лікування β -адреноблокаторами. В результаті виявили, що на фоні прийому небіволлолу кількість випадків еректильної дисфункції була найменшою серед інших представників групи [9]. На основі цих та інших досліджень в клінічних рекомендаціях з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2009 та 2013 року було зазначено, що небіволлол як представник третього покоління β -адреноблокаторів не чинить негативної дії на еректильну функцію у чоловіків, а отже – може бути препаратом першого вибору для лікування гіпертонічної хвороби. У 2015 році було опубліковано нове дослідження щодо впливу β -адреноблокаторів на еректильну функцію, яке представляло собою рандомізоване подвійне сліпе проспективне клінічне дослідження за участі 60 пацієнтів, яким було призначено втручання з приводу аорто-коронарного шунтування. Пацієнти були розділені на дві групи, одна з яких отримувала лікування небіволлолом, а друга – метопрололом. Як результат дослідження – було отримано дані, що лікування метопрололом знижує еректильну функцію у чоловіків, натомість небіволлол здійснює захисну функцію і не провокує розвиток дисфункції [11]. Отже, застосування небіволлолу рекомендовано для лікування артеріальної гіпертензії міжнародними рекомендаціями, враховуючи його безпечність щодо еректильної функції у чоловіків.

Комбінована гіпотензивна терапія: вибір комбінації з небіволлолом

У випадку, коли існує стійке підвищення артеріального тиску, яке не піддається монотерапії антигіпертензивними засобами, рекомендується використання комбінованої терапії. Вибір ідеальної комбінації препаратів лежить на плечах лікаря, який повинен знати переваги обох препаратів та особливості їх взаємодії. При застосуванні небіволлолу одним із найкращих варіантів комбінації лікарських засобів є його поєднання із дігидрохлортиазидом.

Одним із найновіших мультицентрових подвійно-сліпих рандомізованих досліджень стало дослідження, проведене в Італії у 2015 році, в якому було виявлено, що комбінація небіволулу в дозі 5 мг та гідрохлортиазиду 12,5 мг значно ефективніше знижує як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск, ніж комбінація ірбесартану (150 мг) з 12,5 мг гідрохлортиазиду [12]. Таким чином, небіволулу може успішно поєднуватися з препаратами інших груп гіпотензивної терапії, показуючи при цьому максимальні клінічні ефекти в лікуванні гіпертонічної хвороби.

Висновки

Сучасні лікарі, призначаючи лікування, базуються на позиції доказової медицини, тобто препарат повинен мати доведену в клінічних дослідженнях ефективність. За 2015 рік було проведено низку широкомасштабних клінічних досліджень з вивчення небіволулу з точки зору його ефективності щодо лікування гіпертонічної хвороби, а також з приводу його можливих додаткових позитивних ефектів. Так, ще раз доведена його ефективність в монотерапії артеріальної гіпертензії, а також комбінація з сечогінними препаратами, зокрема гідрохлортиазидом. За наявності у пацієнтів супутньої патології небіволулу діє максимально швидко і без додаткових негативних ефектів. Він не спричиняє еректильну дисфункцію, покращує функцію ендотелію у хворих на легеневу гіпертензію, має позитивний вплив на показники агрегації тромбоцитів. Для пацієнтів, що отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, небіволулу слід розглядати як β-адреноблокатор вибору. Крім цього, небіволулу є безпечним препаратом при лікуванні хворих з остеопорозом, оскільки не зменшує щільність кісткової тканини. Такі особливості небіволулу (небілету) обґрунтовують доцільність більш широкого використання препарату в лікуванні гіпертонічної хвороби.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Резюме

В поиске оптимальных решений для лечения артериальной гипертензии

О.Н. Барна, В.С. Пехенко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Артериальная гипертензия приводит к значительному ухудшению качества жизни пациента и несет в себе опасность возникновения тяжелых фатальных последствий. Лечение этого заболевания проводится гипотензивными средствами, к которым относится группа блокаторов β-адренорецепторов (β-адреноблокаторов). Среди других представителей этой группы препаратов лучше всего зарекомендовал себя небиволулу, который относится к III поколению β-адреноблокаторов. Его применение рекомендовано международными и отечественными рекомендациями по лечению артериальной гипертензии, поскольку кроме доказанной клинической эффективности в снижении артериального давления он имеет ряд дополнительных полезных эффектов: уменьшение проявлений легочной гипертензии, предотвращение развития тромбозов, уменьшение клинических симптомов ишемической болезни сердца и др. Небиволулу хорошо переносят пациентами, поскольку характеризуется как препарат с минимальным количеством побочных эффектов. Небиволулу полностью соответствует требованиям к современным гипотензивным средствам, что доказано новейшими клиническими исследованиями 2015 года.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность, небиволулу

Стаття надійшла в редакцію: 23.12.2015
Стаття пройшла рецензування: 20.01.2016
Стаття прийнята до друку: 02.02.2016

Список використаної літератури

1. Шилов А.М., Мельник М.В., Авшалумов А.Ш. Бета-адреноблокатори III покоління в лікуванні серцево-судинних захворювань // Лечащий врач. – 2010. – №02/10.
2. Kamp O., Sieswerda G.T., Visser C.A. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92 (3). – P. 344–348.
3. BYSTOLIC FDA prescribing information. – http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021742s013lbl.pdf.
4. Perros F., Ranchoux B., Izikki M., Bentebbal S. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65 (7). – P. 668–800. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.050.
5. Ignjatovic V., Pavlovic S., Miloradovic V., Andjelkovic N. Influence of Different β-Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2016. – Epub 2015 Apr 13.
6. Тепоян И.Л., Небиеридзе Д.В., Скрипникова И.А., Сафарян А.С. та ін. Влияние небиволулу на минеральную плотность кости у постменопаузальных женщин с мягкой артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – №11 (3). – С. 293–296. – doi:10.1234/1819-6446-2015-3-293-296.
7. van Bortel L.M., Bulpiitt C.J., Fici F. Quality of Life and Antihypertensive Effect With Nebivolol and Losartan // AJH. – 2005. – Vol. 18. – P. 1060–1066.
8. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2007. – Vol. 34 (4). – P. 327–331.
9. Cordero A., Bertomeu-Martinez V., Mazon P. et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents // Cardiovasc. Ther. – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 15–22.
10. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
11. Nebivolol compared with metoprolol for erectile function in males undergoing coronary artery bypass graft / Aldemir M., Keleş I., Karalar M., Tecer E. et al. // Anatol. J. Cardiol. – 2015 Feb 11. – doi: 10.5152/akd.2015.5936.
12. 9c.07: Multicentre randomised, double blind, evaluation of nebivolol plus hctz and irbesartan plus hctz in the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the nehiv study / Seravalle G., Van Bortel L., Bombelli M., Dell’Oro R. et al. // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33 (Suppl. 1). – e124–125. – doi: 10.1097/01.hjh.0000467688.85296.90.

Summary

In search of optimal solutions in treatment of arterial hypertension

O.M. Barna, V.S. Pekhenko

O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Arterial hypertension leads to a significant deterioration in the quality of life of patients and carries the risk of serious fatal consequences. Treatment of the disease is carried out with antihypertensive drugs, which include a group of β-blockers. Among other members of this group of drugs, nebivolol has proved to be the most efficient, which belongs to the third generation of β-blockers. Its use is recommended by international and domestic recommendations in the hypertension treatment because in addition to proven clinical efficacy in lowering blood pressure, it has several additional beneficial effects: decrease of pulmonary hypertension and the prevention of thrombosis, decrease of clinical symptoms of coronary heart disease and so on. In addition, nebivolol was well tolerated by patients, characterized as a drug with minimal side effects. Nebivolol fully meets the quality standards of modern antihypertensive drugs, as evidenced by the latest clinical trials in the 2015.

Key words: hypertension, efficiency, nebivolol

Received: 23.12.2015
Reviewed: 20.01.2016
Published: 02.02.2016