

УДК 616.12-008.331-085.001.8

В. К. ТАЩУК, Г. І. ХРЕБТІЙ

/Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна/

Ефективність бета-адреноблокаторів у терапії артеріальної гіпертензії

Резюме

Останнім часом інтерес кардіологічної спільноти прикутий до результатів новітніх досліджень щодо застосування вазодилатаційних β-адреноблокаторів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Огляд цих досліджень демонструє цілу низку переваг, порівняно зі звичайними кардіоселективними препаратами (без судинорозширювальних властивостей). Позитивними особливостями вазодилатаційних β-адреноблокаторів є доведена метаболічна нейтральність, пропорційне зниження центрального та периферичного артеріального тиску, мінімальний вплив на бронхіальну прохідність, відсутність негативного впливу на ерекційну функцію, зниження частоти кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, бета-адреноблокатори, небіволол

Високий артеріальний тиск (АТ) є провідним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), а артеріальна гіпертензія (АГ) посідає перше місце в світі за зменшенням тривалості життя та зростанням інвалідності [8, 9]. Починаючи з показника 115/75 мм рт. ст. кожен приріст на 20 мм рт. ст. систолічного АТ (САТ) або 10 мм рт. ст. діастолічного АТ (ДАТ) пов'язаний із подвоєнням ризику фатальної серцево-судинної події [8]. Поширеність АГ у всьому світі є високою та продовжує зростати [8, 14]. За порогового рівня САТ/ДАТ >140/90 мм рт. ст. поширеність АГ в усьому світі становить 31 %, що складає приблизно 1,4 млрд дорослого населення [8, 14].

Фармакологічна антигіпертензивна терапія в настанові Міжнародного товариства з гіпертензії (International Society of Hypertension) рекомендована для дорослих із САТ >140 мм рт. ст. та/або ДАТ >90 мм рт. ст. [18]. Окрім того, дорослим із САТ від 130 до 139 мм рт. ст. або ДАТ від 80 до 89 мм рт. ст. рекомендується фармакологічне антигіпертензивне лікування в разі високого ризику кардіоваскулярних ускладнень, який визначається ССЗ в анамнезі, діабетом, захворюваннями нирок, 10-річним ризиком ССЗ >10 %, віком ≥65 років [13].

На сучасному етапі антигіпертензивна терапія включає наступні п'ять класів препаратів: бета-адреноблокатори (β-АБ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори кальцієвих каналів (ББК) і діуретики, в тому числі тіазидні та тіазидоподібні [20].

Бета-адреноблокатори рекомендуються як пріоритетний метод лікування для хворих на АГ в поєднанні з ІХС, СН або для тих, хто потребує контролю частоти серцевих скорочень та антиаритмічної корекції згідно з настановами Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) [20]. Проте деякі національні настанови, наприклад, рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [16], не рекомендують β-АБ як терапію першої лінії при АГ.

Ці рекомендації спираються на результати проведених досліджень, проте слід зауважити, що рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) мають суперечливі результати щодо ефективності β-АБ у лікуванні АГ. Наприклад, у мета-аналізі РКД, який включав пацієнтів з АГ, зниження АТ за допомогою всіх класів антигіпертензивних препаратів супроводжувалося значним зменшенням частоти інсульту та серцево-судинних подій (інфаркту міокарда (ІМ), СН, смерті від ССЗ) [17]. Отримані результати свідчать про те, що зменшення частоти кардіоваскулярних ускладнень пов'язане зі зниженням АТ, а не зі специфічними властивостями препарату [17].

У Кокранівському систематичному огляді, до якого був включений 91 561 пацієнт з АГ, зроблено висновок, що β-АБ поступаються іншим класам антигіпертензивних препаратів у профілактиці ССЗ (фатальної та нефатальної ІХС, мозкових інсультів, СН) та смертності [17]. Важливим аспектом проаналізованих досліджень є те, що в них дозволялося призначати один або кілька додаткових препаратів для досягнення цільового рівня АТ. Тому часто порівнюють різні комбіновані методи лікування, а не два різні класи препаратів.

У реальній клінічній практиці є обмежені дані щодо оцінки клінічної та прогностичної ефективності монотерапії β-АБ порівняно з кожним окремим класом антигіпертензивних препаратів.

Наприклад, М. R. Bronsert et al. [3] зазначили, що β-АБ забезпечують зниження АТ, зрівняне з іншими класами антигіпертензивних препаратів, проте у дослідженні не порівнювалася ефективність різних класів у зниженні ризику смертності або наслідків, пов'язаних із ССЗ.

У 2022 році С. Foch et al. опублікували результати дослідження, присвяченого вивченню ефективності β-АБ у порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами у зниженні смертності від усіх причин та серцево-судинних подій [6]. Пацієнтів з АГ розподілено в одну з п'яти груп антигіпертензивної монотерапії: β-АБ, іАПФ, БРА, ББК та діуретики. Загалом 44 404 пацієнтам було призначено β-АБ (75 % атенолол), 132 545 – іАПФ, 12 018 – БРА, 91 731

– БКК та 106 547 – діуретики. Ризик смертності від усіх причин був нижчим у пацієнтів, які отримували іАПФ, БРА та БКК. Відмінностей у ризику серцево-судинної смертності у пацієнтів, які отримували β-АБ, БРА, БКК та діуретики, не виявлено, тоді як у пацієнтів, які отримували іАПФ, ризик був нижчим [6]. Статистичних відмінностей у ризику ІМ у пацієнтів, які отримували іАПФ та БРА, порівняно з β-АБ, не було. Однак у когорті діуретиків ризик ІМ був значно нижчим, порівняно з β-АБ. Що стосується ризику інсульту, відмінностей між групою пацієнтів, які отримували β-АБ, та пацієнтами, які отримували іАПФ, БРА або БКК, не спостерігалось. Однак ризик інсульту в пацієнтів, які отримували діуретики, був нижчим, порівняно з когортою β-АБ [6].

Інше РҚД показало, що β-АБ забезпечують зниження АТ, зіставне з іншими класами антигіпертензивних препаратів [3]. Також дослідження продемонструвало, що зниження САТ/ДАТ на 10/5 мм рт. ст. може запобігти 8 смертям, 17 інсультам та 6 випадкам ІХС на кожні 1000 пацієнтів, які отримували лікування протягом 5 років, незалежно від застосованого терапевтичного класу препаратів [17]. Отже, зниження частоти цих ускладнень зумовлено швидше зниженням АТ, ніж специфічними властивостями обраної антигіпертензивної терапії.

Інтерес викликає проведений мета-аналіз РҚД, в яких терапія на основі β-АБ продемонструвала таку ж ефективність, як і інші класи антигіпертензивної терапії, у запобіганні смертності від усіх причин та інфаркту міокарда, і менш ефективна у профілактиці інсульту [17]. Крім того, мета-аналіз клінічних випробувань показав, що антигіпертензивні препарати першої лінії, включаючи іАПФ, дигідропіридиніві БКК, β-АБ, БРА та діуретики, були ефективними у зниженні серцево-судинних подій, порівняно з плацебо, однак відмінності між класами ліків, як правило, були невеликими з погляду їхнього зв'язку зі зменшенням частоти серцево-судинних подій [19].

Необхідно зазначити, що настанови, подібні до рекомендацій NICE, засновані на даних РҚД, в яких в основному вивчався атенолол [21]. Більшість пацієнтів, які отримували β-АБ з високою селективністю щодо β-1-рецепторів, могли мати інші результати.

Бета-адреноблокатори без судинорозширювальної дії асоціюються з меншим зниженням частоти серцево-судинних подій, порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів, і в сучасних настановах існує невизначеність щодо використання β-АБ першої лінії при АГ. Вазодилатативний β-АБ третього покоління небіволлол має унікальний сприятливий вплив на центральну та периферичну судинну систему. D. M. Huck et al. 2022 року опублікували результати проведеного дослідження, в котрому вивчалися серцево-судинні наслідки у пацієнтів з АГ, які приймали небіволлол, порівняно з тими, хто приймав невазодилатативні β-АБ – метопролол та атенолол [10]. Висновок дослідження – судинорозширювальний β-АБ небіволлол асоціювався з меншою кількістю кардіоваскулярних подій, порівняно з невазодилатативними β-АБ [10].

Перший аналіз порівняльного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) між β1-селективним антагоністом / β3-агоністом небіволлолом – препаратом з вазодилатативними властивостями і звичайними кардіоселективними β1-АБ атенололом і метопрололом, які не мають такого ефекту, був проведений у США [1]. Результати даного дослідження були оприлюднені в 2017 році. Дослідження виявило зв'язок між небіволлолом та зниженням сер-

цево-судинних подій, порівняно з атенололом і метопрололом [1]. Первинною кінцевою точкою було визначення ризику госпіталізації в зв'язку з розвитком різних ССУ (ІМ, застійної хронічної СН, інсульту, стенокардії). У пацієнтів, які приймали метопролол і атенолол, ризик госпіталізації внаслідок розвитку перерахованих вище ССУ був на 68 % і 105 % вище, ніж у пацієнтів, які приймали небіволлол [1]. У пацієнтів, які отримували небіволлол, ризики госпіталізації в зв'язку з виникненням окремих ССУ були значно нижчими, ніж у пацієнтів, що отримували атенолол, за винятком інсульту та СН (ризик виникнення даних ускладнень при застосуванні небіволлолу також був нижчим, але показник не досягав статистичної достовірності) [1].

Слід зауважити, що це РҚД не охоплювало питання комбінованої терапії АГ, саме це слугувало поштовхом до того, що в 2018 році були завершені та надруковані в журналі Американської колегії кардіологів результати нового дослідження [5]. Його мета полягала в порівняльній оцінці ризику госпіталізації в зв'язку з розвитком ССУ в пацієнтів із АГ, які отримували комбіновану терапію, одним із компонентів якої були небіволлол/атенолол/метопролол. Пацієнти з АГ, що отримували терапію небіволлолом, атенололом і метопрололом у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами (один або більше додаткових препаратів), були обрані з медичної бази даних пацієнтів США за період з 2007 по 2014 роки. Спостереження тривало ≥6 місяців, доти, поки пацієнт не припиняв прийом вказаного препарату або не переходив на інший β-АБ. Порівняно з небіволлолом, у пацієнтів, які приймали атенолол і метопролол, ризик госпіталізації внаслідок розвитку ССУ був істотно вищим – на 33 % і 91 % відповідно, переважно за рахунок зниження частоти госпіталізації у зв'язку з ІМ і стенокардією [5]. Ці результати на підставі аналізу «жорстких» кінцевих точок визначили переваги терапії АГ, заснованої на використанні вазодилатативних β-АБ. Якщо відмінності ефективності при використанні β-АБ у якості монотерапії можна пояснити певними відмінностями фармакологічних властивостей вазодилатативних і невазодилатативних препаратів, то при комбінованому лікуванні необхідно також враховувати той факт, що невазодилатативні β-АБ у поєднанні з блокаторами ренін-ангіотензинової системи мають недостатній адитивний ефект зниження АТ [12]. Результати проведених досліджень продемонстрували, що у пацієнтів, які отримують моно- або комбіновану антигіпертензивну терапію на основі небіволлолу, ризик госпіталізації в зв'язку з розвитком ССУ був нижчим, ніж у пацієнтів, які отримують терапію атенололом або метопрололом.

Дослідження D. M. Huck et al. 2022 року представляє істотний науковий інтерес, оскільки воно не обмежувалося монотерапією β-АБ першої лінії та включало значно довший період спостереження (медіана 3,7 року) [10]. Важливо, що основним висновком цього дослідження є сприятливий вплив небіволлолу на судини [10]. Небіволлол індукує розширення судин через стимуляцію та інгібування оксидом азоту опосередкованої ендотеліном-1 вазоконстрикції [4, 7, 15], що створює теоретичні передумови для кращого контролю САТ. Необхідно зазначити, що в даному дослідженні не було значної різниці в медіані САТ у пацієнтів, котрі отримували небіволлол, порівняно з іншими невазоактивними β-АБ [10]. Інше порівняльне дослідження впливу небіволлолу та метопрололу також

не виявило різниці в плечовому АТ, проте продемонструвало сприятливий вплив небівололу на центральний аортальний АТ та товщину стінки лівого шлуночка [11].

Установлено, що центральний аортальний АТ і центральна артеріальна жорсткість є кращими прогностичними факторами серцево-судинних подій, порівняно з плечовим АТ [2, 11].

У Кокранівському огляді β-АБ при АГ препарати старшого покоління поступалися інгібіторам ренін-ангіотензинової системи та БКК для зменшення інсульту [21], проте унікальні судинорозширювальні властивості небівололу можуть суттєво вплинути на частоту кардіоваскулярних ускладнень. Небіволол може сприятливо впливати на серцево-судинні ризики, оскільки має значний вплив на контроль центрального АТ та аортальну жорсткість, незалежно від рівнів плечового АТ.

Установлено, що небіволол має корисну антиокислювальну дію та покращує метаболізм глюкози і ліпідів, порівняно з іншими β-АБ [7]. Сприятливий вплив небівололу на рівень загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності продемонструваний у РКД порівняння небівололу з метопрололом [15].

Стрімке зростання останніми роками частоти призначення вазодилататорних β-АБ обумовлене наявністю у них ряду переваг, порівняно зі звичайними кардіоселективними препаратами (без судинорозширювальних властивостей). До переваг вазодилататорних β-АБ належать відсутність негативного впливу на показники ліпідного та вуглеводного обміну, можливість їх безпечної комбінації з тіазидними і тіазидоподібними діуретиками, пропорційне зниження центрального та периферичного АТ, мінімальний вплив на бронхіальну прохідність, відсутність негативного впливу на ерекційну функцію, зниження частоти кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів з АГ.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Risk of hospitalization for cardiovascular events with beta-blockers in hypertensive patients: a retrospective cohort study / J. Basile, B. Egan, H. Punzi [et al.] // *Cardiol Ther.* – 2018. – No. 7. – P. 173–183.
2. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. D. Humphrey, G. F. Mitchell // *Circ Res* 2021. – No. 128. – P. 864–886.
3. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a distributed ambulatory research in therapeutics network (DARTNet) study / M. R. Bronsert, W. G. Henderson, R. Valuck [et al.] // *The Journal of the American Board of Family Medicine.* – 2013. – No. 26 (5). – P. 529–538.
4. Chronic nebivolol treatment suppresses endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in adults with elevated blood pressure / K. J. Diehl, B. L. Stauffer, C. A. Dow [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – No. 67. – P. 1196–1204.
5. Cardiovascular outcomes with β-blocker combination treatment in patients with hypertension: a large retrospective cohort study / B. Egan, J. Basile, H. Punzi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2018. – No. 71 (11). – P. 1752.
6. Real-World Effectiveness of Beta-Blockers versus Other Antihypertensives in Reducing All-Cause Mortality and Cardiovascular Events / C. Foch, A. Allignol, U. Hostalek [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2022. – P. 6124559. Published 2022 Jul 30.
7. Fongemie J. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence / J. Fongemie, E. Felix-Getzik // *Drugs.* – 2015. – No. 75. – P. 1349–1371.
8. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 / M. H. Forouzanfar, P. Liu, G. A. Roth [et al.] // *JAMA.* – 2017. – No. 317. – P. 165–82.
9. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet.* – 2016. – No. 390. – P. 1345–422.
10. Huck D.M. Nebivolol and incident cardiovascular events in hypertensive patients compared with nonvasodilatory beta blockers / D. M. Huck, M. A. Rosenberg, B. L. Stauffer // *J. Hypertens.* – 2022. – No. 40 (5). – P. 1019–1029.
11. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness / Kampus P., Serg M., Zagura M. [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – No. 57. – P. 1122–1128.
12. Mallat S. G. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension / S. G. Mallat, H. S. Itani, B. Y. Tanius // *Integr. Blood Press Control.* – 2013. – 6. – P. 69–78.
13. 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) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2013. – No. 31 (7). – P. 1281–1357.
14. Global Disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries / K. T. Mills, J. D. Bundy, T. N. Kelly [et al.] // *Circulation.* – 2016. – No. 134. – P. 441–450.
15. Nebivolol, but not metoprolol, treatment improves endothelial fibrinolytic capacity in adults with elevated blood pressure / B. L. Stauffer, C. A. Dow, K. J. Diehl [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – No. 6. – P. e007437.
16. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Hypertension in adults: diagnosis and management 2019. – 2021.
17. Thomopoulos C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. effects of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *Journal of Hypertension.* – 2015. – No. 33 (2). – P. 195–211.
18. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – No. 75. – P. 1334–1357.
19. Comparison of cardiovascular events among users of different classes of antihypertension medications: a systematic review and network meta-analysis / J. Wei, K. I. Galaviz, A. J. Kowalski [et al.] // *JAMA Network Open.* – 2020. – No. 3 (2) DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21618.e1921618
20. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal.* – 2018. – 39(33). – 3021–3104.
21. Beta-blockers for hypertension / C. S. Wiysonge, H. A. Bradley, B. M. Mayosi [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – No. 1. – CD002003.

Summary

Effectiveness of beta-blockers in the therapy of arterial hypertension

V. K. Tashchuk, G. I. Khrebtiiy

Bukovin State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Recently, the interest of the cardiology community has been focused on the results of the latest studies on the use of vasodilating β-blockers in patients with arterial hypertension. A review of these studies demonstrates a number of advantages over conventional cardioselective drugs (without vasodilator properties). The positive features of vasodilating β-adrenoblockers are proven metabolic neutrality, proportional reduction of central and peripheral blood pressure, minimal effect on bronchial patency, the absence of negative effect on erectile function, reduction in the frequency of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, beta-blockers, nebivolol