

Эффективность и безопасность небиволола у пожилых пациентов

Н.А.Ваулин

ГБУЗ Городская клиническая больница №29 им. Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы

Небиволол является 19-м по счету β -адреноблокатором, по крайней мере в США, который был выведен на рынок. Тем не менее он имеет существенные отличия в фармакодинамике по сравнению со своими предшественниками. Небиволол представляет собой селективный β_1 -адреноблокатор с особыми фармакологическими свойствами: способностью к вазодилатации и снижению общего периферического сопротивления посредством влияния на синтез оксида азота (NO). Это, а также существенная доказательная база, в частности полученная в рандомизированном клиническом исследовании SENIORS у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью, делает небиволол перспективным средством выбора при соответствующих показаниях.

Основные отличительные особенности небиволола от других β -адреноблокаторов

Небиволол обладает целым рядом дополнительных свойств, делающих его более привлекательным по сравнению с предшественниками. Это важно, учитывая тот факт, что в последнее время энтузиазм врачей-исследователей в отношении применения β -адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии (АГ) заметно поубавился. Тому способствовал ряд исследований, в которых β -адреноблокаторы оказались далеко не лучшими в деле предотвращения сердечно-сосудистых событий по сравнению с другими классами антигипертензивных средств. В отличие от большинства других препаратов своего класса, небиволол является так называемым вазодилатирующим β -адреноблокатором. Он более «дружелюбен» к пациенту, не уменьшает системный кровоток и кровоснабжение органов-мишеней. Препарат снижает общее периферическое сопротивление и практически не обладает неблагоприятным влиянием на метаболические показатели. В общих чертах по указанным показателям препарат схож по действию с карведилолом, однако имеется ряд существенных отличий в механизме действия этих двух β -адреноблокаторов. Карведилол – это неселективный β_1 -, β_2 - и α -адреноблокатор, небиволол же – высококардиоселективный β_1 -адреноблокатор, вазодилатирующая активность которого связана с активацией выделения NO эндотелием. Согласно данным исследователей (Messerli, 2008), как карведилол, так и небиволол с точки зрения гемодинамических и метаболических свойств находятся в выигрышном положении по сравнению с β -адреноблокаторами предыдущих поколений (такими как атенолол и метопролол) при лечении АГ. Выделение NO на фоне применения небиволола может улучшать функцию эндотелия и тем самым оказывать аддитивный антигипертензивный эффект в дополнение к основному действию, опосредованному блокадой β -адренорецепторов. Все это делает небиволол очень привлекательным при выборе препарата из класса. Однако не надо забывать, что изменение артериального давления (АД) – хоть и очень важный показатель эффективности препарата, но тем не менее он является суррогатной конечной точкой и не всегда однозначно связан с такими

жесткими клиническими конечными точками, как инфаркт миокарда или инсульт. А именно эти твердые конечные точки должны быть отправным пунктом в принятии решения о выборе того или иного препарата. Если обратиться к истории клинического применения β -адреноблокаторов, то практически все из них эффективно снижали АД и урежали частоту сердечных сокращений, однако число инфарктов, инсультов и смертей на фоне их приема оставалось без изменений (или даже повышалась).

Попытки прояснить ситуацию предпринимались неоднократно, в частности, в рамках крупных исследований с применением β -адреноблокаторов у больных с недостаточностью кровообращения (НК), где часть популяции была преклонного возраста (до 20%). Проводились анализы по подгруппам среди пожилых участников по влиянию β -адреноблокаторов на комбинированные конечные точки (общая смертность + госпитализации) в таких крупнейших исследованиях, как COPERNICUS и MERIT-HF. В обоих случаях прослеживалась тенденция к несколько меньшей эффективности β -адреноблокаторов у пациентов старшего возраста. Что касается такого показателя, как общая смертность, в исследованиях COPERNICUS, MERIT-HF и CIBIS-II эффект этого класса препаратов распространялся и на более пожилую группу.

Исследование SENIORS

В 2004 г. были представлены результаты первого исследования SENIORS по применению β -адреноблокаторов у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью (A.Coats и соавт., 2004). В нем было продемонстрировано положительное влияние небиволола на клинические конечные точки. Исследование SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure – Изучение эффектов применения небиволола на конечные точки и повторные госпитализации у пожилых с сердечной недостаточностью) показало достоверное снижение первичной конечной точки, представлявшей собой комбинацию смерти от любых причин и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями на фоне приема β -адреноблокатора небиволола в сравнении с плацебо. Более того, это первое исследование, продемонстрировавшее положительный эффект терапии β -адреноблокаторов как у пациентов с нормальной фрак-



РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

НЕБИЛЕТ®

Средняя суточная доза составляет 2,5–5 мг (1/2–1 таблетка 1 раз в сутки) для взрослых. Возможно применение препарата в виде монотерапии или в составе комбинированной антигипертензивной терапии. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 10 мг (2 таблетки в 1 прием).

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

цией выброса (ФВ), так и у лиц с нарушением сократимости миокарда. Таким образом, небиволол стал 4-м в ряду β -адреноблокатором с доказанной эффективностью при сердечной недостаточности.

Несмотря на то что ряд крупных рандомизированных клинических исследований с применением β -адреноблокаторов однозначно доказал эффективность этого класса препаратов в лечении НК, в реальной клинической практике не более 1/3 таких пациентов получают правильную терапию. Часть исследователей предполагают, что это несоответствие связано с различием в популяциях рандомизированных исследований (более молодые пациенты, средний возраст – 60 лет, и с меньшим количеством сопутствующей патологии) и реальной клинической практикой (средний возраст пациентов с сердечной недостаточностью составляет 76 лет). Таким образом, до исследования SENIORS у врачей правомочно оставались сомнения в пользе β -адреноблокаторов у самой пожилой группы больных.

Исходя из приведенных выше предпосылок, исследователи провели крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование SENIORS, в которое были включены 2135 пациентов в возрасте 70 лет и старше (средний возраст составил 76 лет) с клиникой сердечной недостаточности из 10 европейских стран. Небиволол постепенно титровался до целевой дозы 10 мг в день в течение 4–16 нед. После достижения максимально переносимой или целевой дозы пациенты оставались на ней в течение всего периода исследования (30 мес). Средняя доза в исследовании оказалась 7,7 мг в день, а 2/3 пациентов получали целевую дозу по 10 мг, что наглядно продемонстрировало хорошую переносимость высоких доз β -адреноблокаторов в пожилом возрасте в принципе.

Первичная конечная точка исследования была комбинированная: общая смертность + госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В результате число событий, входящих в первичную конечную точку, уменьшилось на 14% в группе небиволола по сравнению с плацебо, причем оба компонента внесли примерно равный вклад в этот показатель (табл. 1). При анализе отдельных клинических событий общая смертность (вторичная конечная точка) также снизилась на 12%, однако этот показатель не достиг статистической значимости.

При разделении всех участников на подгруппы по признаку пола (табл. 2), возраста (табл. 3) и ФВ (табл. 4) оказалось, что, хотя препарат эффективен во всех группах, тем не менее несколько больший эффект прослеживается у:

- больных с более высокой ФВ, чем с низкой;
- женщин (по сравнению с мужчинами);
- пациентов до 75 лет (по сравнению с 75-летними и старше).

На основании результатов исследования его авторы (Soats и соавт., 2009) сделали важный вывод о том, что в будущем преклонный возраст пациента не должен служить противопоказанием (или оправданием для отказа) к назначению β -адреноблокаторов.

Авторы исследования SENIORS заключили, что их работа подкрепила доказательствами имеющиеся на сегодняшний день рекомендации о необходимости применения β -адреноблокаторов практически у всех пациентов с явной сердечной недостаточностью. Исследование расширило показания для назначения данного класса препаратов и для более возрастной группы пациентов. Однако это касается лиц с ФВ < 45%. Сами авторы исследования указали на необходимость проведения дополнительных исследований для пациентов с «нормальной» ФВ левого желудочка (50% и более).

Таблица 1. Основные результаты

Конечная точка	Небиволол		Плацебо		Отношение рисков (95% ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
Общая смертность + госпитализация по сердечно-сосудистой причине	332	31,1	375	35,3	0,86 (0,73–0,99)	0,039
Общая смертность	169	15,8	192	18,1	0,88 (0,71–1,08)	0,214

Таблица 2. Смертность и госпитализации в зависимости от ФВ левого желудочка

ФВ левого желудочка	Небиволол		Плацебо	
	абс.	%	абс.	%
<35%	219	32,1	249	36,3
>35%	110	28,9	125	33,6

Таблица 3. Смертность и госпитализации в зависимости от пола

Пол	Небиволол		Плацебо	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины	231	35,2	250	36,4
Женщины	101	24,6	125	33,3

Таблица 4. Смертность и госпитализации в зависимости от возраста

Возраст	Небиволол		Плацебо	
	абс.	%	абс.	%
<75 лет	148	27,5	176	33,5
>75 лет	184	34,8	199	37,1

Эффективность и безопасность небиволола у пожилых больных АГ

Распространенность АГ, одного из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, тесно связана с возрастом (Franklin и соавт., 1997, 2001; Egan и соавт., 2010). Так, например, в США в возрастной группе от 40 до 59 лет АГ страдают примерно 35% населения (30 млн), а вот в группе от 60 лет и старше ее распространенность составляет уже 70% – 40 млн (Vasan и соавт., 2002; Egan и соавт., 2010; Howden, Meyer, 2011). Кроме распространенности, возраст также ассоциируется с более тяжелым течением заболевания. Так, в группе лиц от 50 до 59 лет 2-я степень АГ наблюдается только в 5% случаев, в то время как среди 80-летних и старше у 32% гипертоников отмечается 2-я степень (Qureshi и соавт., 2005). У пожилых наиболее часто встречается изолированная систолическая гипертензия (Kannel, 2000; Franklin и соавт., 2001).

Основываясь на приведенных выше фактах, F.Wilford Gertino и соавт. (2012 г.) провели ретроспективный анализ эффективности и переносимости небиволола в 4 возрастных группах пациентов с АГ. Данные были получены из трех 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Все участники разделены на 4 возрастные группы: 1-я – 22–46 лет; 2-я – 47–53 года; 3-я – 54–62 года; 4-я – 63–84 года. Указанные пациенты получали либо плацебо, либо одну из 3 обычных дозировок небиволола (5, 10 и 20 мг/сут). Эффективность оценивали сравнением уровней АД и частоты сердечных сокращений в положении сидя исходно и через 12 нед.

В анализ были включены 205 пациентов, получавших плацебо, и 1380 больных, получавших небиволол в дозах 5, 10 и 20 мг в день.

При исходном обследовании старший возраст ассоциировался с более высоким систолическим АД. Причем в итоге небиволол во всех дозировках значимо снижал АД во всех заранее выделенных возрастных группах по сравнению с плацебо (с -9,1 до -11,8 мм рт. ст. vs с -3,4 до -5,9 мм рт. ст.; $p < 0,008$).

Несколько иная картина наблюдалась в отношении систолического АД. Во всех группах и дозировках эффект был, как и в случае с диастолическим АД, кроме самой старшей группы, получавшей препарат в дозах 5 и 10 мг, – в ней достоверный эффект получен не был. В каждой из возрастных групп применение небиволола во всех 3 дозировках по числу побочных эффектов было сопоставимо с группой плацебо (небиволол: 26,1–36,6%; плацебо: 36,2–42,6%). Оказалась сопоставима и частота отмены препарата из-за нежелательных эффектов (1,8–3,8% vs 0–4,3%). В каждой из 4 групп при парном сравнении всех доз небиволола с плацебо не было выявлено существенных различий по частоте развития клинически значимых изменений метаболических параметров.

Представленные данные указывают на то, что небиволол представляет собой эффективное антигипертензивное средство с хорошей переносимостью у пациентов всех возрастов. Однако снижение систолического АД в более пожилом возрасте требует использования больших доз препарата (до 20 мг/сут). У пациентов старше 45 лет применение небиволола может сопровождаться небольшим понижением холестерина липопротеидов высокой плотности. Что касается таких побочных эффектов, как эректильная дисфункция и ортостатическая гипотензия, то данные приведенного метаанализа свидетельствуют о том, что небиволол обладает высоким профилем безопасности и, в частности, может применяться у лиц, подверженных вышеперечисленным состояниям.

Практические советы

- Невиволол (Небилет®) выпускается в дозировке 5 мг.
- На фоне приема препарата могут встречаться следующие побочные эффекты: головная боль (7–9% vs 6% на плацебо), слабость (2–5% vs 1%) и головокружение (2–4% vs 2%).
- Для большинства пациентов начальная рекомендованная доза небиволола составляет 5 мг 1 раз в день вне зависимости от приема пищи. Применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими средствами.
- При необходимости доза может повышаться 1 раз в 2 нед до 10 мг в день [ряд зарубежных авторов в качестве максимальной дозы небиволола используют до 40 мг в день (R.Weiss, 2007)]. Причем более частое повышение дозы не дает эффекта.
- Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 30 мл/мин) или с умеренным нарушением функции печени необходимо начинать лечение с уменьшенной дозы препарата – 2,5 мг 1 раз в день. Титрация дозы должна осуществляться очень осторожно. У пациентов, находящихся на гемодиализе, небиволол не изучался.
- Не требуется коррекция дозы у пожилых пациентов.
- Невиволол с осторожностью надо применять одновременно с другими препаратами, снижающими сократимость миокарда или проводимость, такими как ритмзамедляющие антагонисты кальция (верапамил и дилтиа-

зем) и антиаритмики I и III классов. Не следует сочетать небиволол с приемом других β -адреноблокаторов.

- Поскольку небиволол метаболизируется с участием цитохрома CYP2D6, при одновременном применении с ингибиторами этого фермента (например, хинидином, пропafenоном, флуоксетином, пароксетином) также следует проявлять осторожность. Небиволол хорошо сочетается с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II, тиазидными диуретиками.
- Пациентам, принимающим небиволол, лечащий врач должен разъяснить опасность резкой отмены препарата, поскольку это может привести к утяжелению течения стенокардии, развитию инфаркта миокарда, желудочковых аритмий. При необходимости снижение дозы осуществляется постепенно, в течение 1–2 нед.
- Как и с другими представителями класса, небиволол должен применяться с повышенной осторожностью у пациентов с поражением периферических артерий (включая перемежающуюся хромоту), при тиреотоксикозе, а также в раннем послеоперационном периоде. Повышенное внимание надо проявлять при лечении пациентов с сахарным диабетом, поскольку небиволол, как и другие β -адреноблокаторы, способен маскировать симптомы гипогликемии, в частности тахикардию. Таким образом, Небилет® (небиволол) является высоко-селективным β -адреноблокатором с доказанным положительным влиянием не только на суррогатные, но и на жесткие конечные точки при хорошем профиле переносимости. Препарат может с успехом применяться как при АГ, так и при хронической сердечной недостаточности, в том числе и у пожилых пациентов.