

Рекомендації з ведення артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії 2023: роль і місце β -блокаторів

Цьогоріч застосування рекомендацій Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) щодо лікування артеріальної гіпертензії (АГ) ознаменовано двадцятим ювілеєм. Перші рекомендації опубліковано в 2003 році за пропозицією професора Альберто Дзанкетті (Alberto Zanchetti), на думку якого, європейська медична спільнота повинна була висловити свій власний погляд на лікувальні та діагностичні аспекти цього патологічного стану, а не посылатися (як раніше) на керівні настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародного товариства гіпертензії чи американських фахових товариств. Успіх цих рекомендацій був шаленим: документ став п'ятим за цитованістю в світі серед усіх наукових публікацій та найцитованішим у медичній галузі. Згодом ESH формувало рекомендації у співпраці з Європейським товариством кардіологів – ESC (яке також погодило і видання 2003 року), видавши 3 редакції документа (2007, 2013 та 2018). Проєкт цього річних рекомендацій підготовлено лише ESH, однак за тими самим правилами та принципами, що і раніше.

У проєкті рекомендацій підтримано позицію документа 2018 року щодо 5 основних класів препаратів для лікування АГ: інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), блокаторів кальцієвих каналів (БКК), тiazидних / тiazидоподібних діуретиків і бета-блокаторів (ББ). Ці класи препаратів обрано за критеріями, як-от здатність знижувати артеріальний тиск (АТ) у формі монотерапії, докази рандомізованих контрольованих досліджень щодо здатності зменшувати захворюваність та смертність і сприятливий профіль безпеки й переносимості. Обирати оптимальний препарат слід індивідуально – на основі показань та протипоказань.

У нових рекомендаціях (як і в попередніх, починаючи з 2007 року) зазначено, що ББ не є гомогенним класом препаратів. Різноманітні ББ мають різні фармакологічні відмінності, серед яких особливу зацікавленість викликають кардіоселективність та додаткова вазодилатуюча дія. ББ III покоління, такі як небіволлол або карведилол, мають безпосередні судинорозширювальні властивості. Дослідження свідчать, що небіволлол єдиний ББ із найвищим показником β_1 -селективності та здатністю сприяти вазодилатації за рахунок посилення вивільнення оксиду азоту демонструє більш сприятливий профіль безпеки, ніж інші ББ, зокрема, має більш сприятливий вплив на центральний АТ, аортальну жорсткість, дисфункцію ендотелію, кращий вплив на показники ліпідного та вуглеводного метаболізму, менший негативний вплив на сексуальну функцію.

При АГ нерідко зустрічається підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у спокої (>80 уд./хв), що свідчить про посилену симпатичну активність. Зростання ЧСС супроводжується прогресивним збільшенням ризику розвитку фібриляції передсердь (ФП), серцевої недостатності

(СН) і смертності. Найвні докази свідчать, що клінічний фенотип АГ у поєднанні з підвищеною ЧСС є показанням до застосування ББ.

У настанові 2023 року спостерігається тенденція до більш широкого призначення ББ в алгоритмах лікування АГ: «ББ виявляють сприятливий ефект приблизно при 50 клінічних станах, включно з різними серцевими захворюваннями, частково пов'язаними або не пов'язаними з АГ».

«Раніше бета-блокатори, можливо, не вважалися антигіпертензивними препаратами першого вибору, але ми бачимо, що в клінічній практиці багато пацієнтів фактично застосовують ці препарати, оскільки існує дуже багато

супутніх станів, при яких бета-блокатори мають переконливі докази щодо застосування або вважаються корисними, – відмічає співавтор цих рекомендацій професор Рейнгольд Кройц. – Отже, зараз ми позиціонуємо бета-блокатори як препарати, які можна використовувати на будь-якому етапі алгоритму лікування, якщо є показання згідно з рекомендаціями або інші стани, при яких вони вважаються корисними».

Патологічні стани та хвороби, при яких пацієнтам з АГ показано ББ, – хронічні коронарні синдроми, стан після інфаркту міокарда (з аритміями, стенокардією, СН або даними про неповну ревазуляризацію), гострий

коронарний синдром, СН зі зниженою чи збереженою фракцією викиду (ФВ) за наявності ішемії, тахікардії, аритмії, у т. ч. ФП, гіпертензивні розлади у вагітних. ББ також показані жінкам фертильного віку чи тим, котрі планують вагітність. Крім вищезазначеного, застосування ББ може бути сприятливим при АГ із тахікардією в стані спокою (>80 уд./хв), гіпертензивних кризах, періопераційній АГ, надмірній пресорній відповіді на фізичні навантаження та стреси, синдромі гіперкінетичного серця, портальної гіпертензії, глаукомі, гіпертиреозі, мігрени та деяких інших станах. Даний документ вперше звертає увагу на доцільність призначення ББ при тривожних розладах і психіатричних розладах (посттравматичний стрес).

До 2018 року в рекомендаціях з лікування АГ зазвичай радили застосовувати покровий підхід до посилення терапії, тобто розпочинати з монотерапії та додавати інші антигіпертензивні препарати (АГП) до досягнення контролю АТ. Однак такий підхід не забезпечував оптимального результату, тому з 2018 року в більшості пацієнтів з АГ рекомендовано розпочинати терапію одразу з подвійної комбінації препаратів. Якщо призначена двокомпонентна терапія не забезпечує контроль АТ (що спостерігається у $\approx 1/3$ пацієнтів), доцільно змінити цю комбінацію на іншу чи перейти на ту саму комбінацію з більшими дозами компонентів. Третім варіантом є призначення трьохкомпонентної комбінації АГП. Безумовно, з огляду на прихильність до терапії, перевагу слід віддавати фіксованим комбінаціям (рис.).

У пацієнтів з АГ і симптоматичною ІХС перевагу слід віддавати ББ та БКК (як дигідропіридиновим, так і недигідропіридиновим), а за потреби – їх комбінації. (NB! ББ не рекомендовано комбінувати з недигідропіридиновими БКК!) У хворих із нещодавнім інфарктом міокарда ББ покращують прогноз, тому, якщо вони не протипоказані, необхідно їх призначити. Оскільки підвищена ЧСС лінійно корелює з розвитком кардіоваскулярних подій, зниження ЧСС є однією із цілей лікування пацієнтів з ІХС. Із цієї метою доцільним є призначення ББ або недигідропіридинових БКК.

ББ також широко призначаються за наявності супутньої хронічної СН, ФП.

Контроль АТ є важливою складовою зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із хворобою периферійних артерій (ХПА). Два великі метааналізи показали, що ББ не посилюють симптоматики переміжної кульгавості та можуть застосовуватися при ХПА.

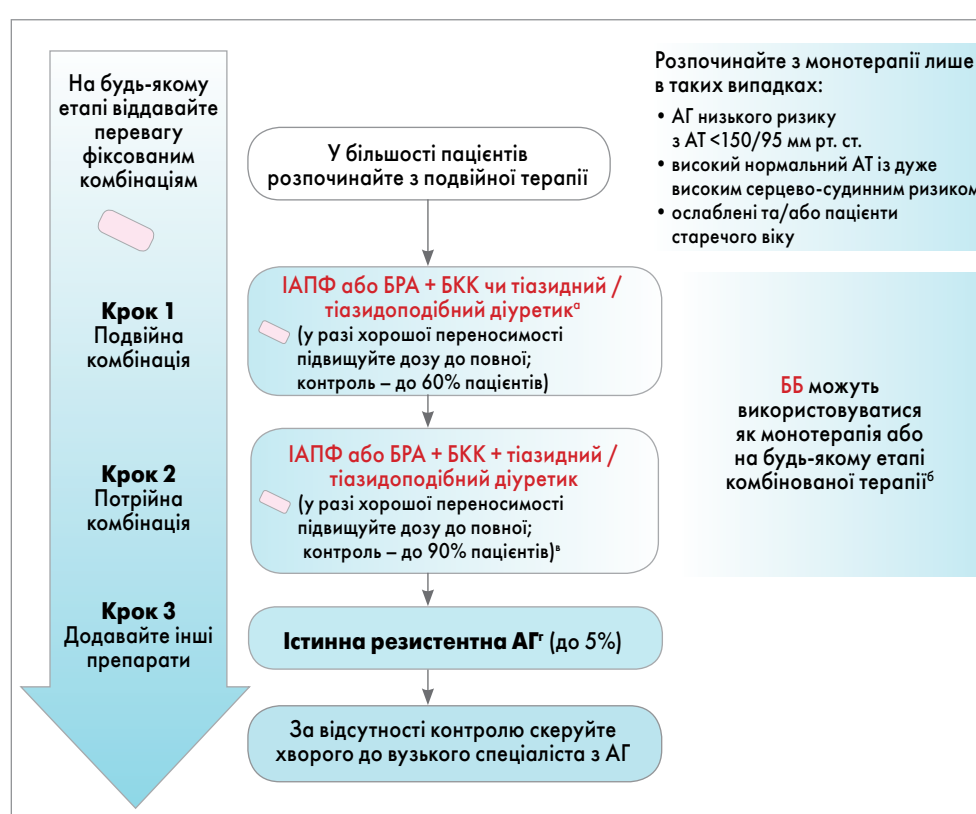


Рис. Загальна стратегія зниження АТ у пацієнтів з АГ

Примітки: * застосування діуретиків: розгляньте перехід на петльовий діуретик, якщо швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 30–45 мл/хв/1,73 м²; якщо ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², призначте петльовий діуретик; * ББ слід призначити як терапію відповідно до рекомендацій та за низки певних патологічних станів; * контроль з досягненням показника <140/90 мм рт. ст.; * коли САТ складає ≥ 140 або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. за умови, що було застосовано 3-компонентну комбінацію блокатора РААС (ІАПФ або БРА), БКК і тiazидного / тiazидоподібного діуретика в максимальних рекомендованих та переносимих дозах, а також за умови, що адекватний контроль АТ підтверджено амбулаторним моніторингом або (за його недоступності) домашнім моніторингом; різні причини псевдорезистентної АГ (зокрема, незадовільна прихильність до лікування) та вторинну гіпертензію було виключено.

ДОВІДКА «ЗУ»

Загалом основні причини смерті пацієнтів з АГ – зумовлені високим АТ ушкодження органів-мішеней (гіпертрофія лівого шлуночка, підвищена жорсткість артерій, атеросклеротичні зміни, протеїнурія) та наслідки цих ушкоджень (ФП, СН, коронарні події, ниркова недостатність, цереброваскулярні події), тому належний контроль АТ є ключовим у зниженні захворюваності та смертності. Гетерогенна природа АГ і наявність широкого спектра АГП (>75 діючих речовин 9 різних класів) ускладнюють лікування цього патологічного стану, тому під час обрання оптимального лікування слід урахувати стать, етнічну та расову приналежність, чинники довкілля, роль стенозу ниркових артерій, адренергічної імпульсації, стан судин, ступінь затримки рідини, наявність опосередкованого АГ ураження органів. Відповідно до рекомендацій ESH 2023, для лікування АГ можуть застосовуватися ББ, зокрема небіволол, – АГП із подвійним механізмом дії та потужними антиоксидантними властивостями.

Небівололу притаманна унікальна двоспрямована дія: блокада β -адренорецепторів і вазодилатація. За своєю стереохімічною структурою небіволол – рацемічна суміш 2 енантіомерів: L-небівололу та D-небівололу. Вазодилатувальний вплив чинять обидва ізомери, але в L-небівололу він є потужнішим; натомість практично всю β -блокувальну дію реалізує D-ізомер (Coats A., Jain S., 2017).

Через стимуляцію β_3 -адренергічних рецепторів ендотеліальних клітин небіволол активує NO-синтазу та сприяє вивільненню оксиду азоту. Останнє спричиняє периферійну вазодилатацію, покращує комплаєнс міокарда та пригнічує інотропні ефекти надмірної симпатичної стимуляції. Опосередковано небіволол також запобігає деградації оксиду азоту та підвищує його біодоступність (Moen M.D., Wagstaff A.J., 2006). Зазначені NO-залежні ефекти сприяють зниженню навантаження на серце, покращенню наповнення його камер і захисту міокарда від симпатичного овердрайву (Toblli J.E. et al., 2012). Хоча вазодилатуюча дія притаманна декільком ББ III покоління, лише небіволол досягає цього ефекту шляхом сприяння вивільненню оксиду азоту, що забезпечує ендотеліопротекцію та додаткові переваги за низки ССЗ (van Bortel L.M. et al., 2008).

Через 4-52 тиж лікування загальна частота відповіді (зниження показника ДАТ до ≤ 90 мм рт. ст. або на 10%) на терапію небівололом становить 58-81%. Препарат у дозі 5 мг/добу відмінно переноситься і не зумовлює ортостатичної гіпотензії (McNeely W., Goa K.L., 1999). Через 15 днів після початку лікування небіволол достовірно знижує АТ: у пацієнтів, які раніше не лікувалися (n=2085) на 19/11 мм рт. ст., у тих, хто раніше отримував терапію, середнє зниження АТ становило 9/7 мм рт. ст. (Cleorphas T.J. et al., 2001). Крім того, небіволол підвищує толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з АГ і СН (Weiss R., 2006; Toblli J.E. et al., 2012). Вагомою перевагою небівололу є також те, що він не чинить несприятливого впливу на вуглеводний та ліпідний метаболізм (Moen M.D., Wagstaff A.J., 2006).

Метааналіз 12 клінічних досліджень виявив, що на фоні лікування небівололом пацієнти достовірно рідше повідомляли про розвиток побічних ефектів, ніж у разі застосування інших АГП

(відношення шансів 0,59; p=0,007), а частка відповіді на антигіпертензивну терапію була в них у 1,44 раза вищою (p=0,001) (van Bortel L.M. et al., 2008).

Порівняно з іншими ББ небіволол має низку переваг. Так, цей препарат покращує якість сну та рідше спричиняє еректильну дисфункцію, імовірно, в зв'язку зі здатністю підвищувати біодоступність оксиду азоту (Weiss R., 2006; Toblli J.E. et al., 2012).

Наявні доклінічні та клінічні дані не показали, що небіволол негативно впливає на еректильну функцію в пацієнтів з АГ (інструкція для медичного застосування препарату Небілет®

UA/9136/01/01, наказ МОЗ України від 26.11.2018 № 2181, зі змінами від 11.11.2020 № 2595).

Небівололу притаманні найвища β_1/β_2 селективність, висока селективність до серцевих β_1 -адренорецепторів порівняно з іншими ББ і відсутність значущого впливу на α -адренорецептори. Ці характеристики в поєднанні з NO-залежними ефектами забезпечують цьому ББ кращий гемодинамічний вплив, відмінний профіль безпеки та додаткову вазопрогноторну дію (Coats A., Jain S., 2017).

Звертаємо увагу лікарів, що більшість результатів міжнародних досліджень отримані на оригінальному небівололі,

який в Україні представлено препаратом Небілет® (компанія «Берлін-Хемі АГ», Німеччина). Небілет® може призначатися у вигляді монотерапії (відповідно до показань до такої тактики лікування) або як компонент комбінованої антигіпертензивної терапії на будь-якому етапі лікування. Існує також комбінований препарат Небілет® плюс – поєднання небівололу (5 мг) із гідрохлортиазидом (12,5 мг), який може застосовуватися як стартова терапія або призначатися у випадку невдачі застосування іншої подвійної комбінації.

Підготувала Лариса Стрільчук



Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів в галузі охорони здоров'я

Небілет®

небіволол

- ✓ **ПОКАЗАННЯ - Артеріальна гіпертензія¹**
- ✓ **Хронічна серцева недостатність¹**
- ✓ **Хронічна ішемічна хвороба серця¹**

Кардіопротекторні ефекти небівололу можуть бути особливо корисними для лікування ІХС та ХСН завдяки збереженню коронарного резерву^{2,3}

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

Склад: 1 таблетка містить небівололу (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг

Показання. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості хворих віком від 70 років. Лікування симптоматичної, хронічної ішемічної хвороби серця. **Противпоказання.** Печінкова недостатність, порушення функції печінки, гостра серцева недостатність, епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, синдром слабкості синусового вузла; АВ-блокади II-III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія: 1 таблетка (5 мг) на добу. Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. Хронічна серцева недостатність.

Лікування слід починати з повільного титрування дози з 1,25 мг до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу 1 раз на добу. Хронічна ішемічна хвороба серця. Лікування слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримуючої оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1-2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг до 2,5 мг, потім до 5 мг, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. **Побічні реакції:** головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, брадикардія, АВ-блокада та інші. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 18.05.2023, наказ № 925.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 18.05.2023, наказ № 925.

2. Toblli J.E. et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 151160.

3. Erdogan D. et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart. 2007;93:319324.

UA_Neb_03_2023_V1_Visual. Підписано до друку 21.08.2023.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**