

# Антигіпертензивна ефективність $\beta$ -блокаторів як другого препарату чи в складі комбінованої терапії: метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Сучасні рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії (АГ) різняться у використанні  $\beta$ -блокаторів. Європейське товариство кардіологів (ESC) / Європейське товариство гіпертензії (ESH) та Міжнародне товариство гіпертензії (ISH) рекомендують використовувати  $\beta$ -блокатори на будь-якому етапі лікування в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), як-от інфаркт міокарда, серцева недостатність, стенокардія або фібриляція передсердь. Американська асоціація серця (AHA) / Американська колегія кардіології (ACC) та Японське товариство гіпертензії (JSH) рекомендують  $\beta$ -блокатори при резистентній гіпертензії та для пацієнтів із ССЗ. З огляду на високу поширеність резистентної гіпертензії та ССЗ  $\beta$ -блокатори часто є незамінними в складі комбінованої терапії для контролю артеріального тиску (АТ), а також профілактики ССЗ. У клінічних дослідженнях з'являються докази того, що антигіпертензивна терапія  $\beta$ -блокаторами (крім атенололу) може бути особливо ефективною для контролю АТ. Пропонуємо до уваги читачів систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) для оцінки впливу  $\beta$ -блокаторів (окрім атенололу) як складової антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ.

Проведено систематичний огляд РКД, у яких порівнювали ефекти зниження АТ  $\beta$ -блокаторами як доповнення до монотерапії або компонента комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ. Інші компоненти комбінованої терапії включали діуретики, блокатори кальцієвих каналів (БКК), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Серед  $\beta$ -блокаторів виключили атенолол, а до пошуку додали метопролол, бісопролол, ацебутолол, есмолол, карведилол, лабетолол, аротинолол, бевантолол, целіпролол, небіволол і буциндолол. Не було обмежень щодо тривалості випробування або типу приладу для вимірювання АТ; однак дослідження з розміром вибірки <50 учасників були виключені. Пошук здійснювався в базах даних MEDLINE (PubMed).

Результати, які мали інтерес для цього метааналізу, включали зміну систолічного та діастолічного АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) порівняно з початковим рівнем, а також частку пацієнтів зі змінами АТ.

До остаточного аналізу внесли 20 статей, які охоплюють 5544 хворих. У 15 роботах повідомлялося про ефекти  $\beta$ -блокаторів як доповнення до монотерапії порівняно з монотерапією без  $\beta$ -блокаторів, тоді як 5 статей порівнювали ефекти зниження АТ комбінованої терапії з  $\beta$ -блокаторами та без них. Тривалість випробувань становила від 4 до 36 тиж.

## РЕЗУЛЬТАТИ

### Ефективність $\beta$ -блокаторів як доповнення до антигіпертензивної терапії

З 15 досліджень додаткової терапії 9 з 11 учасників повідомили про зміни систолічного та діастолічного АТ у сидячому / лежачому положенні відповідно. Загалом додаткова терапія  $\beta$ -блокаторами значно знизила систолічний і діастолічний АТ більше за монотерапію без  $\beta$ -блокаторів. Зниження систолічного АТ було значно та стабільно кращим за використання  $\beta$ -блокатора, доданого до діуретика чи ІАПФ/БРА, порівняно з відповідними монотерапіями. Схожі результати спостерігалися і для діастолічного АТ.

В 10 дослідженнях повідомлялося про вплив на пацієнтів, які досягли контролю діастолічного АТ (<90 або <95 мм рт. ст. чи зниження на  $\geq 10$  мм рт. ст. від початкового рівня). Загалом імовірність того, що хворі досягнуть контролю діастолічного тиску була на 34% вищою в разі додаткового лікування  $\beta$ -блокаторами, ніж при монотерапії без них. В аналізі антигіпертензивних препаратів вплив на діастолічний АТ виявився вищим для  $\beta$ -блокатора, доданого до діуретика та ІАПФ/БРА, але не до БКК (порівняно з відповідною монотерапією без  $\beta$ -блокаторів).

Результати 3 випробувань (усі з метопрололом) свідчили про вплив лікування на ЧСС. Додавання  $\beta$ -блокатора зумовило більше зниження ЧСС на 6,9 уд./хв, ніж монотерапія без нього.

### Ефективність $\beta$ -блокаторів як компонента комбінованої антигіпертензивної терапії

5 досліджень повідомляли про зміни систолічного та діастолічного АТ у сидячому / лежачому положенні при комбінованій антигіпертензивній терапії з  $\beta$ -блокатором і без нього. Не спостерігалося істотної різниці між комбінацією  $\beta$ -блокаторів і комбінованою терапією без них щодо зниження систолічного та діастолічного АТ.

## ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

Цей метааналіз досліджував ефект  $\beta$ -блокатора щодо зниження АТ як другого препарату та компонента комбінованої антигіпертензивної терапії. Додаткова терапія  $\beta$ -блокаторами була пов'язана зі значно більшим зниженням систолічного та діастолічного АТ порівняно з монотерапією без них. Комбінована терапія, що містить  $\beta$ -блокатор, була такою самою ефективною, як і комбінована терапія без  $\beta$ -блокатора, щодо ефекту зниження АТ.

Результати аналізу підтверджують позицію, що  $\beta$ -блокатори можна використовувати в комбінації з іншими класами антигіпертензивних препаратів на будь-якому етапі лікування для контролю АТ,

у т. ч. як терапію першого вибору. Результати аналізу також узгоджуються з такими попередніми метааналізами терапії  $\beta$ -блокаторами для лікування АГ, інших ССЗ і з думкою, висловленою дослідниками Manca та співавт., а також Esler і співавт. у своїх останніх оглядах. Після ретельного аналізу доказів вони підкреслили сприятливі ефекти  $\beta$ -блокаторів у  $\approx 50$  різних клінічних станах, які можуть співіснувати з АГ. Водночас автори стверджують, що переміщення  $\beta$ -блокаторів із терапії першого вибору до терапії при конкретних станах може бути невиправданим на основі доказів того, що  $\beta$ -блокатори є такими самими ефективними, як і інші антигіпертензивні препарати для зниження АТ. Однак слід зазначити, що  $\beta$ -блокатори – гетерогенний клас лікарських засобів із відмінностями у фізико-хімічних властивостях і селективності рецепторів, що спричиняє змінні фармакологічні ефекти, різну ефективність у хворих на АГ. У попередніх РКД часто використовували пропранолол або атенолол з метою оцінки ефективності  $\beta$ -блокаторів для первинної профілактики серцево-судинних подій. Пропранолол є неселективним  $\beta$ -блокатором. Атенолол – гідрофільний  $\beta_1$ -селективний агент із відносно нетривалим періодом напіввиведення. Дозування атенололу 1 р/добу було, ймовірно, субоптимальним, про що свідчить значно вагомніше зниження АТ у групі атенололу, ніж у групах порівняння, у дослідженнях LIFE та ASCOT-BPLA. Результати цих досліджень атенололу, ймовірно, не стосуються інших селективних блокаторів  $\beta_1$ , як-от метопролол. Дійсно, в дослідженні MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) лікування метопрололом зумовило значне зниження серцево-судинної смертності та захворюваності, включаючи інсульт (порівняно з діуретиками). Крім того, попередній метааналіз показав, що  $\beta$ -блокатори ефективні (як і інші класи антигіпертензивних препаратів) у профілактиці серцево-судинних подій, особливо якщо виключити дослідження

з атенололом. Результати поточного випробування додатково доповнюють докази на підтримку ефективності  $\beta$ -блокаторів за АГ.

У разі належного застосування, наприклад, у поєднанні з іншими класами антигіпертензивних препаратів,  $\beta$ -блокатори можуть бути особливо ефективними для зниження АТ і профілактики ССЗ. Високий ефект зниження АТ на 3-4 мм рт. ст. може пояснити результати декількох останніх обсерваційних досліджень, які демонструють переваги  $\beta$ -блокаторів у профілактиці ССЗ. У випробуванні доказів довгострокової ефективності  $\beta$ -блокаторів, де використовувалися дані пацієнтів, зареєстрованих в UK Clinical Practice Research Datalink між 2000 і 2014 роками (n=100 066), пацієнти, котрі отримували терапію  $\beta$ -блокаторами (n=4240), мали нижчий ризик смертності, ніж ті, хто одержував іншу антигіпертензивну терапію. Зниження ризику смертності зберігалося протягом 15 років із відтермінованим ефектом на 2-3 роки після комбінованої терапії  $\beta$ -блокаторами. Схожі результати отримано під час тривалого спостереження (20 років) у дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), де ризик смертності виявився нижчим у разі застосування  $\beta$ -блокатора, ніж при використанні ІАПФ у пацієнтів із цукровим діабетом і АГ.

Заслугує на увагу більший ефект зниження АТ при додаванні  $\beta$ -блокаторів до комбінації ІАПФ/БРА. Така комбінація не рекомендована жодними чинними настановами щодо АГ, оскільки  $\beta$ -блокатори пригнічують секрецію реніну та знижують рівень ангіотензину II у плазмі крові, отже, вважаються менш адитивними щодо антигіпертензивної ефективності до ІАПФ/БРА. Адитивний ефект додавання  $\beta$ -блокаторів до ІАПФ/БРА на зниження АТ справді був меншим, ніж додавання до діуретиків або БКК, але помітним: на 2-4 мм рт. ст. більше, ніж при антигіпертензивній терапії без  $\beta$ -блокаторів. Слід зазначити, що комбінована терапія ІАПФ/БРА та  $\beta$ -блокатором рекомендована як терапія першої лінії у пацієнтів із серцевою недостатністю або інфарктом міокарда. Хоча більшість із цих хворих також мають АГ, рекомендації ґрунтуються не лише на зниженні АТ  $\beta$ -блокаторами, а й на їхній кардіопротекторній дії. Ефективність  $\beta$ -блокаторів із комбінованою терапією ІАПФ/БРА за АГ залишається невивченою та має бути додатково досліджена в РКД.

Цей метааналіз слід тлумачити в контексті його обмежень. По-перше, аналіз ґрунтувався на зведеній статистиці, а не на індивідуальних даних пацієнта, отже, був менш стандартизованим. По-друге, кількість випробувань і досліджуваних хворих



## ДОВІДКА «ЗУ»

Важливою фармакокінетичною характеристикою низки β-блокаторів є наявність у них вазодилатаційної активності. Саме такі препарати відрізняються від інших β-блокаторів своєю метаболічною нейтральністю: вони не спричиняють несприятливих змін вуглеводного та ліпідного обміну, а також не зумовлюють підвищення маси тіла в разі тривалого прийому. Особливе місце серед β-блокаторів із вазодилатаційною активністю займає небіволол – представник III покоління блокаторів, високоселективних до β<sub>1</sub>-адренорецепторів, без внутрішньої симпатоміметичної або мембраностабілізуювальної активності.

Небіволол має кардіо-, церебро-, нефро- та вазопротекторні властивості; його судинорозширювальна, антиоксидантна та антиішемічна активність становить особливий інтерес для певних груп пацієнтів, у яких хороша переносимість такого засобу також може покращити прихильність до лікування. У хворих з АГ і респіраторними обструктивними захворюваннями небіволол не спричиняє посилення бронхіальної обструкції та суттєвих змін бронхіальної проникності, водночас значно зменшуючи вираженість ендотеліальної дисфункції [1].

Небіволол, на відміну від інших β-блокаторів, покращує чутливість до інсуліну, а також зменшує вираженість оксидативного стресу з нейтральним або сприятливим впливом на метаболічні параметри в хворих на АГ і цукровий діабет [2]. Небіволол також чинить сприятливий вплив на ліпідний профіль, що надає йому перевагу в обранні для пацієнтів із метаболічним синдромом [3].

Оскільки судинорозширювальні властивості небівололу, опосередковані ендотеліальним вивільненням NO, можуть сприяти ерекції, небіволол рекомендований пацієнтам з АГ та еректильною дисфункцією [4, 5].

Отже, як антигіпертензивний препарат небіволол може використовуватися за широкого спектра коморбідної патології: у хворих на метаболічний синдром і цукровий діабет, хронічну серцеву недостатність, із захворюваннями периферичних артерій, хронічною обструктивною хворобою легень, у чоловіків з еректильною дисфункцією, у літніх хворих.

В Україні небіволол представлений під назвою **Небівал (АТ «Київський вітамінний завод»)**. Цей препарат доступний у вигляді таблеток для перорального прийому (5 мг) у блистерах № 20, 80.

Дорослим пацієнтам з АГ рекомендовано застосовувати 1 таблетку **Небівалу** (5 мг небівололу) на добу (за можливості в один і той самий час, можна приймати разом з їжею). Гіпотензивний ефект стає явним через 1-2 тиж лікування. **Небівал** можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Тривалість застосування препарату залежить від показань та ефективності лікування.

була відносно невеликою для деяких аналізів підгруп, наприклад комбінації β-блокаторів і ІАПФ/БРА. Зведені оцінки аналізів підгруп потребують підтвердження в подальших РКД. Окрім того, дози досліджуваних препаратів відрізнялися в різних дослідженнях. Однак аналізи чутливості не показали надмірного впливу будь-якого окремого випробування на зведені оцінки. Тривалість включених досліджень була відносно короткою (від 4 до 36 тиж). Результати досліджень не можна екстраполювати на довгостроковий термін. Однак метопролол продемонстрував тривалий ефект зниження АТ у довгостроковому дослідженні MAPHY із середнім періодом спостереження 4,2 року.

Отже, цей метааналіз продемонстрував таке:

✓ β-блокатори (за винятком атенололу) як доповнення до декількох інших класів антигіпертензивних препаратів, як-от діуретики, БКК та ІАПФ/БРА, були ефективними для подальшого зниження АТ;

✓ комбінована терапія з β-блокаторами є такою самою ефективною, як і комбінована терапія без них.

Згідно із чинними настановами, β-адреноблокатори можна і потрібно застосовувати в комбінації з іншими класами антигіпертензивних препаратів на будь-якому етапі лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Martiniuc C., Branishte T. (2012) The use of beta blocker nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 116 (1): 218-221.
2. Van Bortel L.M. (2010) Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 14 (9): 749-758.
3. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F. et al. (2012) Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc. Health Risk Manag., 8: 151-160.
4. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. (2005) A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. Clin. Drug Investig., 25 (6): 409-416.
5. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. et al. (2007) Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 34 (4): 327-331.

За матеріалами: Guo Q-H., Zhu Z-M., Feng Y-Q., Lin J-X., Wang J-G. Blood pressure lowering effects of β-blockers as add-on or combination therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens. 2023; 25: 227-237.

Підготувала **Олена Костюк**

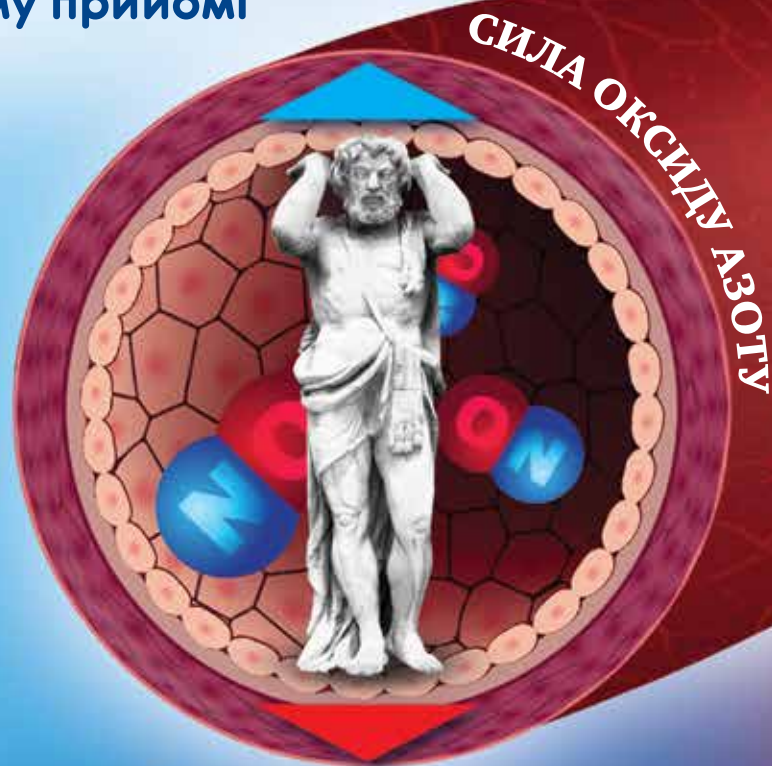


# Небівал Nebivolol

## ОСОБЛИВИЙ β-БЛОКАТОР

● Чинить ефект фізіологічної вазодилатації

● Не підвищує масу тіла при тривалому прийомі\*



Регістраційне посвідчення МОЗ України №УА/4979/01/01 з 22.02.2021  
\* <https://doi.org/10.2217/eca-2021-0048>



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!