

Нове показання до призначення небівололу: лікування стабільної ішемічної хвороби серця

Восени минулого року (3-5 листопада) відбулася онлайн-конференція «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні». Програма заходу охопила більшість аспектів щодо цього питання.



Ю.М. Сіренко

Науковий керівник відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко акцентував увагу аудиторії на новому показанні до застосування небівололу, що було включено до інструкції для медичного застосування препарату Небілет («Берлін-Хемі», Німеччина) лише в травні 2020 року, – терапії стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС).

На початку виступу Юрій Миколайович наголосив, що застосування препаратів off-label можливе, проте воно супроводжується особистою юридичною відповідальністю лікаря, тому в разі призначення препаратів слід ретельно переглядати інструкції (особливо в сумнівних випадках). Зокрема, донедавна небіволол був показаний лише для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) і хронічної серцевої недостатності, проте наразі для оригінального препарату Небілет з'явилася нове показання – можливість його застосування при хронічних формах ІХС. Оскільки ця зміна інструкції до препарату є новою, вона може бути відображена не на всіх інтернет-сайтах, а також поки що відсутня для генеричних препаратів.

На сьогодні концепція серцево-судинних захворювань розглядається крізь призму серцево-судинного континууму, важливою ланкою котрого є гіперсимпатикотонія (або симпатичний овердрайв). Тривала гіперсимпатикотонія може зумовлювати виснаження симпатичної нервової системи та порушення фізіологічної відповіді на стресові ситуації. Провідним методом кардіопротекції та запобігання симпатичному овердрайву є селективна блокада β -адренорецепторів.

Серед лікарів існує хибна думка, що β -блокатори (ББ) – препарати 80-х років минулого століття, проте це зовсім не так. У часи відсутності статинів і блокаторів рецепторів ангіотензину II, а також недосконалої антитромботичної терапії перші ББ (атенолол, метопролол) стали своєрідним проривом у лікуванні пацієнтів кардіологічного профілю. Вже тоді з'ясувалося, що ББ здатні зменшувати кардіоваскулярну смертність. Дослідження в цьому напрямі тривають дотепер. Зокрема, проспективне багатоцентрове випробування CORONOR (2014), у котрому взяли участь 4149 пацієнтів зі стабільними формами ІХС, які перенесли інфаркт міокарда чи реваскуляризацію понад 1 рік тому, виявило, що застосування сучасних ББ через 800 днів спостереження дає змогу знизити кумулятивну частоту кардіоваскулярних смертей на 57%. За допомогою узагальненого аналізу даних пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання, також з'ясувалося, що застосування ББ достовірно покращує виживаність.

У веденні хворих, які підлягали черезшкірному коронарному втручанню, велике значення має проблема рестенозів. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NESICIO (2011, n=79, тривалість спостереження – 6 міс) було виявлено, що застосування небівололу супроводжується втричі меншою кількістю внутрішньостенозових рестенозів, аніж прийом метопрололу (8,1 проти 26,2%; p=0,014).

Оцінка судин у пацієнтів з ІХС за допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження дала змогу виявити, що ББ здатні уповільнювати прогресування атеросклерозу (post-hoc-аналіз даних 1515 хворих із різних досліджень). У групі лікування без ББ обсяг атероматозного ураження через 1 рік зменшився на 0,4 мм³, а в групі лікування ББ – на 2,4 мм³ (p=0,034). Небіволлол дає змогу вираженіше зменшити кумулятивну площу атеросклеротичного ураження, ніж карведилол (Naroli C., Ignarro L., 2004). Ще одним сприятливим ефектом ББ, у т. ч. небівололу, є здатність зменшувати гіпертрофію лівого шлуночка (підтверджено за допомогою метааналізів).

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів із лікування хронічних коронарних синдромів (2019) ББ – перший крок лікування стабільної стенокардії в усіх пацієнтів, окрім осіб із низькою частотою серцевих скорочень (<50 уд./хв). ББ призначаються навіть хворим із низьким артеріальним тиском (але в низьких дозах). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із лікування АГ (2018), ББ залишилися одним з основних класів препаратів, які застосовуються в лікуванні цього патологічного стану, проте було чіткіше прописано показання до їх застосування. Так, ББ можуть бути призначені на будь-якому етапі лікування за наявності показань до їх використання: ІХС, стан після інфаркту міокарда, хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь, планування вагітності чи вагітність.

Слід підкреслити, що ББ є гетерогенним класом препаратів. Останніми роками зросло використання ББ із судинорозширювальними властивостями: лабеталолу, небівололу, целіпрололу, карведилолу. Дослідження небівололу виявили його сприятливий вплив на центральний артеріальний тиск, жорсткість аорти, функцію ендотелію тощо. Небіволлол не підвищує частоти виникнення нових випадків цукрового діабету, характеризується кращим профілем безпеки та переносимості, ніж класичні ББ, а також меншим несприятливим впливом на сексуальну функцію.

У значній частині досліджень, де ББ як клас поступаються іншим антигіпертензивним засобам, у ролі еталонного ББ застосовується атенолол. Однак, за даними метааналізу W.J. Elliott і W.K. Childers (2011), атенолол не поступається іншим ББ лише в пацієнтів із серцевою недостатністю, а щодо лікування ІХС, уперше виявлених кардіоваскулярних подій, інсультів, а також загальної та серцевої смертності є менш ефективним, аніж інші препарати цього класу. Саме тому при оцінці даних порівняльних досліджень слід звертати увагу на те, який саме ББ призначався. Ретроспективне порівняння зіставних груп хворих, які приймали різні препарати для монотерапії АГ, виявило, що ризик інфаркту міокарда, інсульту, розвитку стенокардії та хронічної серцевої недостатності на тлі прийому атенололу та метопрололу перевищує аналогічний ризик за вживання небівололу (Egan V. et al., 2017).

V. Ignjatovic і співавт. (2016) порівняли залишкову АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у пацієнтів на подвійній антитромбоцитарній терапії, котрі приймали різні ББ.

Виявилось, що на тлі застосування небівололу цей показник є на 24% нижчим, аніж на тлі застосування бісопрололу. На думку авторів, небіволлол може бути найкращим вибором порівняно з іншими ББ (бісопролол, карведилол, метопролол) у пацієнтів з ІХС, які приймають подвійну антитромбоцитарну терапію.

Небіволлолу притаманна здатність сприяти вивільненню оксиду азоту, запускаючи процеси вазодилатації. Небіволлол являє собою комплекс право- та лівообертальних ізомерів 1:1, з яких правообертальний D-небіволлол є класичним високобіоактивним ББ із типовими β -адренергічними ефектами, а L-небіволлол діє через покращення функції ендотелію. Висока селективність небівололу дає змогу використовувати його в менших дозах, аніж неселективні ББ, а також зменшити ймовірність розвитку таких побічних дій, як депресія, розлади сну, еректильна дисфункція, можливий бронхоспазм. У консенсусі Європейського товариства гіпертензії щодо АГ та еректильної дисфункції (2020) зазначено, що антигіпертензивні препарати мають різний профіль впливу на ерекцію й що найнесприятливішими є діуретики та ББ, окрім небівололу, а найменш несприятливими – блокатори рецепторів ангіотензину II і небіволлол.

Небіволлол характеризується високою антиангінальною активністю. За даними В.І. Маколкіна та співавт. (2002), початкова тривалість фізичного навантаження до появи за грудного болю в проаналізованих пацієнтів становила 330,5 с, а вже через 60 днів застосування небівололу – 585,0 с (p<0,001). Закордонні автори також підтверджують сприятливий вплив небівололу на переносимість фізичних навантажень, який перевищує аналогічний вплив атенололу та плацебо (Rosseau M.F. et al., 1996). Небіволлолу властива дозозалежність антиангінального ефекту, тому доза 7,5 мг/добу ефективніше знижує кількість нападів стенокардії, ніж доза 2,5 мг/добу (Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., 2001). Цікаво, що в Північній Америці максимальна дозволена доза небівололу становить 40 мг (у Європі – 10 мг).

Експериментальні дослідження продемонстрували, що небіволлол зменшує опір коронарних артерій (Hess O., 2006), а клінічні випробування за участю пацієнтів з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією та хронічною серцевою недостатністю виявили підвищення коронарного резерву на 30% на тлі застосування небівололу (Erdogan D. et al., 2007). У випробуванні SENIORS була продемонстрована здатність

небівололу знижувати кількість усіх ішемічних подій у пацієнтів з ІХС і серцевою недостатністю на 34% (порівняно з плацебо).

Ще одним полем застосування небівололу є ішемія у хворих із необструктивними коронарними судинами (мікрovasкулярна стенокардія). У консенсусі експертів Європейської асоціації черезшкірних коронарних втручань (2020) ідеться про те, що за такого патологічного стану доцільним є застосування небівололу дозою 2,5-10 мг/добу, оскільки цей препарат знижує споживання кисню міокардом і має антиоксидантні властивості.

Що стосується лікування АГ, то наразі немає сумнівів: комбінована терапія фіксованими комбінаціями 2-3 препаратів різних класів супроводжується вираженішим антигіпертензивним ефектом і кращими показниками прихильності до лікування. Комбінація небівололу з гідрохлортіазидом (ГХТЗ) дозою 5/12,5 мг дає змогу знижувати систолічний артеріальний тиск на 16,0 мм рт. ст., а діастолічний – на 9,0 мм рт. ст. (Lacourciere Y. et al., 1994). Комбінація небівололу/ГХТЗ (Небілет плюс, «Берлін-Хемі», Німеччина) є високоефективною й у загальній популяції осіб з АГ, і серед хворих похилого віку, й серед пацієнтів із цукровим діабетом.

У наукових колах широко обговорюється питання щодо впливу ББ на вуглеводний обмін. Наше власне дослідження виявило, що сучасні ББ не мають негативного впливу; лише атенолол чинить певну несприятливу дію на рівні глюкози й інсуліну. За додавання ГХТЗ до цих ББ тенденції збереглися: індекс інсулінорезистентності НОМА найбільш різко підвищився в групі атенололу. Утім, єдиним ББ, метаболічний профіль якого не погіршився на тлі додавання ГХТЗ, був небіволлол. Призначення небівололу з ГХТЗ або без нього здатне навіть збалансувати негативний вплив на індекс НОМА аторвастатину, усуваючи діабетогенний вплив останнього (Kei A. et al., 2015).

Відповідно до інструкції, під час лікування хронічної ІХС призначення Небілету слід розпочинати з поступового підвищення дози до визначення оптимальної підтримувальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1-2 тиж (залежно від переносимості) – з 1,25 до 2,5 мг небівололу 1 р/добу, згодом – до 5 мг 1 р/добу, надалі – до 10 мг 1 р/добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу 1 р/добу. Дані для особливих груп хворих стосуються як пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, так і осіб із хронічною ІХС.

Висновки

- 1 ББ мають застосовуватись як перший крок терапії АГ у пацієнтів із супутньою ІХС, перенесеним інфарктом міокарда, хронічною серцевою недостатністю, тахікардіями.
- 2 У терапії АГ доцільно віддавати перевагу судинорозширювальним ББ.
- 3 ББ залишаються препаратами вибору для антиангінальної терапії в пацієнтів з ІХС.
- 4 ББ позитивно впливають на прогноз у пацієнтів з ІХС.
- 5 Небіволлол – це ефективний і безпечний ББ для лікування пацієнтів з ІХС.

Підготувала Лариса Стрільчук

Небілет®

небіволол

**НОВЕ ПОКАЗАННЯ –
лікування
симптоматичної
хронічної ішемічної
хвороби 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.

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 13.05.2020, наказ МОЗ № 1128. UA_Neb_03_2020_V1_Advert. Дата затвердження 02.07.2020.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 13.05.2020, наказ МОЗ № 1128.

2. Toblli JE, 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

Представництво в Україні –

«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс:(044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**