

А.Я. БАЗИЛЕВИЧ, д. мед. н.

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Місце блокаторів β -адренорецепторів у лікуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів літнього віку

Резюме

В лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) у людей похилого віку використовуються різні групи препаратів, серед них – блокатори β -адренорецепторів (β -адреноблокатори). Третя генерація β -адреноблокаторів представлена небівололом, який має високу селективну активність до β -рецепторів організму та здатність до периферичної вазодилатації за рахунок посилення продукції оксиду азоту (NO). Сучасними європейськими та американськими дослідженнями було доведено ефективність небівололу при лікуванні АГ у літніх людей. Виявлено здатність небівололу ефективно знижувати також центральний пульсовий тиск, запобігаючи розвитку інсультів. При поєднанні АГ з іншими патологіями небіволол буде препаратом вибору серед інших β -адреноблокаторів, оскільки підтверджено його безпечність та низький рівень побічних ефектів.

Ключові слова: блокатори β -адренорецепторів, артеріальна гіпертензія, ефективність, пацієнти літнього віку

У пацієнтів похилого віку серцево-судинний статус є результатом складної та динамічної взаємодії трьох різних факторів: по-перше, це зміни, пов'язані з «природним» старінням серцево-судинної системи; по-друге, прогресування серцевої патології; по-третє, незаперечний вплив супутніх факторів (стилю життя та соціальних умов). Важливість своєчасного та правильного лікування літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) зумовлена тим, що з віком ризик її виникнення значно зростає: ця патологія є однією з найчастіших причин звернення до лікарів та госпіталізації пацієнтів у поважному віці. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні, смертність внаслідок серцево-судинної патології залишається дуже високою. Погіршення прогнозу може бути зумовлене наявністю серцевої недостатності (причому погіршення прогнозу відбувається прямо пропорційно до зростання ступеня серцевої недостатності за класифікацією NYHA – New York Heart Association) та іншої супутньої з АГ патології (цукровий діабет, метаболічний синдром, стеатогепатит, ниркова недостатність тощо).

Таким чином, при лікуванні АГ у похилих пацієнтів для вибору схеми лікування потрібно зважати на багато факторів. Одна з груп препаратів, а саме блокатори β -адренорецепторів (β -адреноблокатори), давно зарекомендувала себе як ефективна та безпечна в лікуванні патологій серцево-судинної системи. Залежно від рекомендацій щодо їх вживання в різних країнах, β -адреноблокатори широко і ефективно застосовуються для лікування АГ. Зокрема, результати сучасних мета-аналізів засвідчують, що початок терапії β -адреноблокаторами є однаково ефективним як щодо запобігання розвитку коронарних порушень, так і при призначенні інших основних класів антигіпертензивних засобів, а також має високу ефективність щодо запобігання серцево-судинним подіям у пацієнтів із раніше перенесеним інфарктом міокарда та у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Історія розвитку використання β -адреноблокаторів у медицині

Використання β -адреноблокаторів розпочалося у 60-х роках минулого сторіччя. На першому етапі β -адреноблокатори мали здатність блокувати одночасно два види β -рецепторів (β_1 , β_2), як наслідок – велика частота побічних явищ (представник 1-го покоління – пропранолол). Значно покращилися показники ефективності лікування β -адреноблокаторами, коли були синтезовані β -адреноблокатори 2-го покоління (метопролол), які селективно діють лише на β_1 -рецептори, не впливаючи на β_2 -рецептори. Проте найкращими з погляду ефекту лікування та мінімальної кількості побічних ефектів стали β -адреноблокатори 3-го покоління (небіволол). Це зумовлено не лише наявністю селективної активності щодо β -рецепторів, а й здатністю до периферичної вазодилатації (за рахунок посилення продукції оксиду азоту – NO). Стимуляція продукції NO відбувається за рахунок підвищення активності NO-синтетази внаслідок активації β_3 -адренергічних рецепторів, а також подовження періоду напіврозпаду NO за рахунок прояву антиоксидантних властивостей. Накопичення NO зумовлює розширення коронарних судин, що зменшує ішемію міокарда, а також знижує активацію тромбоцитів і лейкоцитів, попереджаючи утворення тромбів. Таким чином, завдяки постійному розвитку медичної науки на сьогоднішній день ми маємо β -адреноблокатори з максимальною лікувальною ефективністю.

Місце β -адреноблокаторів в Європейських та Американських рекомендаціях лікування артеріальної гіпертензії 2013 року

У 2013 році було прийнято нові клінічні рекомендації Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) з питань лікування АГ, в яких було доведено

до відома лікарів, що діуретики (тіазиди, хлорталідон та індапамід), β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) є придатними для початкової та підтримуючої антигіпертензивної терапії. Препарати даних груп можуть використовуватися як монотерапія або в певних комбінаціях. Ці дані було отримано при проведенні контрольованих рандомізованих досліджень. При порівнянні переваг різних антигіпертензивних препаратів у пацієнтів молодше або старше 65 років у проспективному метааналізі було підтверджено відсутність доказів того, що різні класи препаратів по-різному ефективні у пацієнтів молодшого та старшого віку. Окремим пунктом європейські вчені зазначають можливість призначення β-адреноблокаторів 3-го покоління при метаболічному синдромі, який часто можна розглядати як переддіабетичний стан. В цьому випадку препарати таких груп, як БРА і АК, будуть препаратами вибору, оскільки вони потенційно покращують або не погіршують чутливість до інсуліну. При цьому β-адреноблокатори 1-го та 2-го покоління та діуретики розглядаються лише як додаткові препарати, бажано – в низьких дозах. Саме небіволол як представник високоселективних β-адреноблокаторів 3-го покоління в цьому випадку рекомендують як дозволений до використання, оскільки він, як нещодавно було продемонстровано в дослідженнях, не погіршує толерантність до глюкози порівняно з плацебо, навіть при додаванні гідрохлортіазиду.

У рекомендаціях з лікування АГ, якими керуються американські лікарі, зазначено, що β-адреноблокатори не входять до переліку препаратів першої лінії в лікуванні АГ. Проте це стосується лише АГ, не ускладненої ішемічною хворобою серця (ІХС). У людей похилого віку, у яких в переважній більшості випадків АГ супроводжується ІХС, в схемі лікування саме β-адреноблокатори виходять на перший план.

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів похилого та старечого віку

При діагностиці АГ першим пунктом є вимірювання артеріального тиску (АТ). На сьогодні лікарі не обмежуються визначенням показників АТ у себе в кабінеті (так званий офісний АТ), його рівень вимірюється також в амбулаторних умовах, а саме: денний, нічний (під час сну), 24-годинний (добовий) і домашній АТ. Рівень тиску, який свідчить про наявність АГ, – різний у кожній з категорій вимірювання (табл. 1).

Таблиця 1. Показники артеріального тиску (АТ) різних категорій вимірювання

Категорія	Систолічний АТ, мм рт.ст.	Діастолічний АТ, мм рт.ст.
Офісний АТ	≥140	і/або ≥90
Амбулаторний АТ		
Денний	≥135	і/або ≥85
Нічний	≥120	і/або ≥70
24-годинний	≥130	і/або ≥80
Домашній	≥135	і/або ≥85

У разі, коли за допомогою основних та допоміжних методів діагностики встановлено діагноз АГ, – першим постає питання лікування. У пацієнтів похилого віку труднощі з підбором препарату виникають через супутні патології, що часто супроводжують АГ. В таких випадках особливо потрібно зважувати не тільки на лікувальний ефект, але й детально вивчати фармакодинаміку кожного препарату залежно від супутніх захворювань та їх перебігу. При призначенні β-адреноблокаторів для лікування АГ як ліків першої лінії варто пам'ятати про перевагу β-адреноблокаторів 3-го покоління, а саме небівололу. Цей препарат є безпечним для використання при більшості супутніх з АГ патологій. Зокрема, при ІХС небіволол чинить антиішемічну дію, попереджуючи ризик ішемічних наслідків. Така його дія зумовлена накопиченням NO, завдяки чому розширюються коронарні судини. При тривалому застосуванні небіволол здатен викликати зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка. Позитивним ефектом небівололу можна назвати покращення діастолічної функції лівого шлуночка та збільшення ударного об'єму серця. При поєднанні АГ з хронічним обструктивним захворюванням легень β-адреноблокатори варто застосовувати з особливою обережністю через невибіркову їх дію на β-рецептори і як наслідок – небезпеку бронхоспазму. Проте небіволол, маючи високу селективну активність, без перешкод може призначатися таким хворим. За умови поєднання АГ з порушеною толерантністю до глюкози при використанні небівололу не відбувається зниження чутливості тканин до інсуліну, що робить його препаратом вибору з-поміж інших β-адреноблокаторів (наприклад, атенололу). У хворих з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу небіволол не впливає на контроль за глікемією, але зменшує екскрецію альбумінів з сечею. АГ та ЦД супроводжуються розвитком ендотеліальної дисфункції, і призначення небівололу може допомогти активізувати її зворотний розвиток. У пацієнтів з АГ, що поєднуються з доброякісною гіперплазією простати та розладами сечовипускання, використання неселективних β-адреноблокаторів – обмежене, оскільки вони посилюють розлади уродинаміки. Водночас небіволол чинить м'яку уродилатуючу та уростимулюючу дію, що зумовлює полегшення процесу сечовипускання та знижує ризик виникнення уродинамічних ускладнень. Небіволол також жодним чином не впливає на ліпідний склад крові, що важливо, враховуючи значення ліпідів у виникненні АГ.

Можливості використання небівололу значно більші, ніж інших β-адреноблокаторів, адже чим вище селективність препарату – тим менше негативних ефектів він чинить. Це робить небіволол універсальним препаратом, дозволеним при лікуванні АГ у поєднанні з переважною більшістю супутніх патологій.

Особливості лікування артеріальної гіпертензії у людей похилого віку

З віком відмічається падіння ефективності антигіпертензивної монотерапії за допомогою основних класів антигіпертензивних препаратів. При цьому середні дози препаратів у похилих пацієнтів такі самі, а інколи – більші, ніж у пацієнтів середнього віку. Це однією особливістю антигіпертензивного лікування у літніх людей є те, що зростає кількість пацієнтів, у яких на фоні звичайної терапії від АГ виникає надмірне зниження артеріального тиску, що клінічно проявляються у вигляді кардіоцеребрального синдрому.

му. Проте у випадку лікування небіволетом (небівололом) виявлено однаково ефективний рівень зниження АТ в усіх вікових групах. Такі дані було отримано при проведенні рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, в яких вивчався лікувальний ефект небівололу в чотирьох вікових групах: 22–46, 47–53, 54–62 та 63–84 роки. Пацієнти кожної вікової групи були розподілені на групи, які отримували різне лікування: плацебо та основні лікувальні дози небівололу (5, 10, 20 мг на добу). В ході дослідження було виявлено, що у всіх вікових групах пацієнти, які отримували небіволол, зафіксували значне зниження діастолічного АТ порівняно з плацебо. Систолічний АТ також знижувався при прийомі небівололу у всіх вікових групах пацієнтів. Варто вказати, що в групі пацієнтів віком 63–84 роки рівень діастолічного АТ знижувався в межах від 9 до 11, 5 мм рт.ст. залежно від дози небівололу та порівняно з плацебо. Систолічний АТ знижувався приблизно в межах від 5,8 до 9,8 мм рт.ст. порівняно з плацебо. При цьому пацієнтам старше 62 років для ефективного зниження систолічного АТ необхідна дещо більша доза небівололу, ніж молодшим пацієнтам. Проведений аналіз дослідження ефекту небівололу в лікуванні хворих на АГ в різних вікових групах дозволив дійти висновку, що цей препарат є однаково ефективним та безпечним як у літніх людей, так і у пацієнтів молодшого віку.

Побічні дії антигіпертензивної терапії

У людей похилого віку побічні явища, викликані проведенням антигіпертензивної терапії, виникають значно частіше, ніж у більш молодому віці. Наприклад, лікування АГ з використанням ІАПФ у більшості літніх пацієнтів викликає кашель, а при прийомі антагоністів кальцію – виникають набряки гомілок. Тому вибір антигіпертензивних препаратів у пацієнтів похилого віку потребує більшої уваги та прискіпливості до побічних явищ, що можуть бути ними викликані.

Вдослідженнях побічних явищ небівололу (порівняно з плацебо) в групі пацієнтів віком 62–84 роки було встановлено, що в переважній

більшості випадків прийом препарату не викликає жодних побічних явищ. Найчастішими побічними явищами були головний біль, підвищена стомлюваність та назофарингіт, проте частота їх виникнення не набагато перевищувала таку при прийомі плацебо (табл. 2).

Однією з основних цілей антигіпертензивної терапії у пацієнтів похилого віку є профілактика інсультів. При використанні β-адреноблокаторів 1-го або 2-го покоління рівень захисту від інсульту – дуже низький. Доказом цього стали результати дослідження, що проводилося в 2012 році американськими вченими, в якому пацієнтам однієї групи було призначено бісопролол, іншої – небіволол. В результаті було виявлено, що при однаковій здатності бісопрололу та небівололу знижувати показники офісного та амбулаторного АТ в групі пацієнтів, які отримували небіволол, зафіксовано зниження центрального пульсового тиску в два рази більше: 19,43% – в групі небівололу, 10,77% – в групі бісопрололу. Скоріше за все, це пояснюється здатністю небівололу до периферичної вазодилатації. Це підтверджує важливість вибірково підходити до призначення β-адреноблокаторів у пацієнтів похилого віку.

Часто люди похилого віку прискіпливо ставляться до будь-яких призначень лікарів, оскільки бояться, що прийом ліків може спричинити негативні ефекти, наприклад розлади сну. Однак у випадку небівололу є дані, які свідчать, що він не впливає на сон. У рандомізованих дослідженнях, метою яких було проведення порівняння впливу трьох β-адреноблокаторів (бісопролол, небіволол та карведілол) на нічне виділення мелатоніну, було отримано результати, які показали, що бісопролол знижує рівень нічного мелатоніну на 44%, в той час як небіволол взагалі на нього не впливає, а отже – не порушує сон пацієнтів.

При лікуванні пацієнтів з АГ та хворих на ЦД нерідко змінюється маса тіла. Тому важливим є відсутність такого побічного ефекту, як збільшення маси тіла під час лікування АГ. В мультицентрових дослідженнях впливу небівололу на хворих з ЦД 2-го типу було виявлено, що протягом 12-тижневого лікування маса тіла та індекс маси тіла знижувалися. Цікаво, що зниження цих показників було більш вираженим у чоловіків, ніж у жінок.

Таблиця 2. Значення ефективного зниження центрального артеріального тиску у похилих пацієнтів

Побічні явища	Плацебо		Небіволол 5 мг на добу		Небіволол 10 мг на добу		Небіволол 20 мг на добу	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кількість пацієнтів віком 62–84 роки	47	100	113	100	116	100	107	100
Жодних побічних явищ	17	36,2	30	26,5	27	23,3	29	27,1
Головний біль	5	10,6	11	9,7	7	6,0	1	0,9
Стомлюваність	1	2,1	4	3,5	3	2,6	6	5,6
Назофарингіт	0	0	3	2,7	3	2,6	5	4,7
Інфекція верхніх дихальних шляхів	0	0	5	4,4	0	0	3	2,8
Нудота	0	0	0	0	5	4,3	2	1,9
Еректильна дисфункція	0	0	0	0	0	0	1	3,1
Ортостатична гіпотензія	0	0	0	0	1	0,9	0	0

Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія у людей похилого віку

Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія (ІСАГ) характеризується підвищеними показниками систолічного АТ ≥ 140 мм рт.ст. з одночасною фіксацією нормального діастолічного АТ (<90 мм рт.ст.). За новими рекомендаціями β-адреноблокатори не є препаратами вибору у випадку цього типу АГ. Проте не можна обійти той факт, що було проведено подвійні рандомізовані дослідження, в яких досліджувалася здатність окремих представників β-адреноблокаторів до зниження центрального пульсового тиску, зокрема атенололу та небівололу. Ці два представники мають однакові показники ефективності щодо зниження АТ та впливу на жорсткість стінок аорти, але було доведено значні переваги у зниженні центрального пульсового АТ саме при використанні небівололу, що ще раз доводить переваги вазодилатуючих β-адреноблокаторів у лікуванні хворих на АГ.

Небіволол при лікуванні хронічної серцевої недостатності у хворих похилого віку

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з найчастіших патологій, що зустрічається у людей похилого віку – вона вражає більше 10% людей віком старше 75 років. В багатьох випадках першопричиною серцевої недостатності може бути ІХС та виникає ризик розвитку гострих ішемічних ускладнень. Незважаючи на очевидні плюси використання β -адреноблокаторів при ХСН, наразі вони використовуються не дуже часто. Для розширення їх використання в лікуванні ХСН було проведено низку досліджень, в яких детально вивчався вплив представника β -адреноблокаторів 3-го покоління – небівололу на функцію лівого шлуночка у пацієнтів похилого віку з ХСН (дослідження ENECA) та на клінічні результати і частоту госпіталізації пацієнтів з ХСН (SENIORS – Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure). Під час проведення дослідження SENIORS порівнювали ефективність небівололу та плацебо, які були призначені додатково до основної терапії. Головними результатами дослідження стало те, що небіволол знижує ризик летальних випадків та госпіталізацій на 14% у пацієнтів похилого віку. У хворих віком від 70 до 75 років з систолічною дисфункцією лівого шлуночка небіволол вірогідно знижував загальну смертність на 34%. У пацієнтів з ІХС частота ішемічних загострень дорівнювала 15,9% в групі плацебо та 10,7% – в групі небівололу (оцінка результатів після 20 місяців лікування). Таким чином, завдяки активній терапії пацієнтів небівололом ризик розвитку ішемічних подій знизився на 34% (СР 0,66; 95% ДІ 0,50–0,88; $p=0,0051$). Дані майже не змінилися після корекції, зважаючи на вік, стать, фракцію викиду лівого шлуночка та наявності ЦД (СР 0,68; 95% ДІ 0,51–0,90; $p=0,008$). При тому що різниця між рівнем антиішемічного ефекту при прийманні плацебо і небівололу була помітна вже з 6-го місяця дослідження і поступово збільшувалася впродовж всього часу спостереження за хворими. Також аналіз дослідження SENIORS показав, що лікування небівололом зумовлює достовірне зниження ризику раптової смерті порівняно з плацебо (СР 0,62; 95% ДІ 0,41–0,92; $p=0,017$). В дослідженні також було виявлено, що виникнення гострого інфаркту міокарда (що несло за собою госпіталізацію або смерть) та нестабільної стенокардії зустрічалось менше саме в групі небівололу (6,1% пацієнтів порівняно з 8,4% – в групі плацебо).

Висновки

Небіволол є безпечним та ефективним препаратом для лікування АГ у пацієнтів похилого віку завдяки високій селективності до β -рецепторів та здатності до периферичної вазодилатації. Його переваги над іншими β -адреноблокаторами, неодноразово доведені в сучасних дослідженнях, дають змогу використовувати його у пацієнтів з АГ, ІСАГ та тяжкими супутніми захворюваннями.

Список використаної літератури

1. Rekovets O.L., Sirenko Y.M., Kushnir S.M. et al. Blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild to moderate arterial hypertension // J. of Clinical Hypertension. – 2012. – Vol. 14, Abstract Supplement.
2. Germino F.W., Lin Y., Pejovic V. et al. Efficacy and Tolerability of Nebivolol: Does Age Matter? // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Vol. 6 (5). – P. 185–199.
3. Dhakam Z., McEniery C.M., Burton T. et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26 (2). – P. 351–356.
4. Dobre D., van Veldhuisen D.J., Mordenti G. et al.; SENIORS Investigators. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 154 (1). – P. 109–115.
5. Shibata M.C., Flather M.D., Bohm M. et al.; Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design // Int. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 86 (1). – P. 77–85.

Резюме

Место блокаторов β -адренорецепторов в лечении артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста

А.Я. Базилевич

В лечении артериальной гипертензии (АГ) у людей пожилого возраста используются разные группы препаратов, среди которых – блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы). Третья генерация β -адреноблокаторов представлена небивололом, который имеет высокую селективность к β -рецепторам и способность усиления продукции оксида азота (NO). Современными европейскими и американскими исследованиями была доказана эффективность небиволола при лечении АГ у пожилых людей. Также определена его способность эффективно снижать центральное пульсовое давление, предотвращая развитие инсультов. В случаях, когда АГ сопутствуют другие серьезные заболевания, небиволол будет препаратом выбора среди других представителей группы β -адреноблокаторов, поскольку он безопасен и имеет низкий уровень вызываемых побочных эффектов.

Ключевые слова: блокаторы β -адренорецепторов, артериальная гипертензия, эффективность, пациенты пожилого возраста

Summary

Place of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension in Elderly Patients

A.Ya. Bazylevych

There are a few groups of drugs for the treatment of essential hypertension in seniors, and one of them - beta-blockers. The third-generation of beta-blockers presented by nebivolol, which is highly cardioselective (to beta-1-adrenergic receptor) and has capability to endothelium nitric oxide (NO)-dependent vasodilation. Recent studies in Europe and in the USA proved high efficiency of nebivolol in treatment of hypertension in seniors. Also now it is obvious that nebivolol has ability to lower central blood pressure and to prevent the cerebrovascular accident as a consequent. If patient with hypertension has concomitant diseases, nebivolol will be the best choice from other beta-blockers, because it is safe and cause minimum by-effects.

Key words: beta-blockers, hypertension, efficiency, elderly patients