

Есть ли место β-адреноблокаторам в лечении больных с АГ и высоким сердечно- сосудистым риском?

Л.О.Минушкина
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр»
УД Президента РФ

В статье приводится описание клинического случая успешного использования небиволола в качестве аддитивного средства у больных артериальной гипертензией (АГ) высокого риска, целевое артериальное давление у которых достигнуто не было. Приводится обзор литературы по использованию β-адреноблокаторов при АГ, а также особенности использования небиволола.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, желудочковые нарушения ритма, β-адреноблокаторы, небиволол, Небилет, пациенты высокого риска.

Should we use β-blockers in hypertensive patients of high cardiovascular risk?

L.O.Minushkina
Educational and Research Medical Center
of PAD, Moscow

The article presents case of successful nebivolol addition to drug scheme in hypertensive high-risk patients without target BP levels. The data on β-blockers in hypertension and features of nebivolol have been observed.

Keywords: hypertension, ventricular arrhythmias, β-blockers, nebivolol, Nebilet, high-risk patients.

Основной целью терапии артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время является снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Для достижения этой цели, прежде всего, наиболее значимым является достижение целевых значений артериального давления (АД). В качестве такого снижения АД в настоящее время для большинства больных рассматривается уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. При этом активно обсуждается предпочтительная тактика антигипертензивной терапии и используемые в лечении АГ группы препаратов. Предпочтение той или иной группы препаратов основывается, прежде всего, на данных доказательной медицины. Однако при выборе тех или иных конкретных препаратов для конкретного больного приходится учи-

тывать, прежде всего, особенности клинической симптоматики, наличие сопутствующих заболеваний и т.п. Выбор препаратов и их сочетаний для больных с высоким риском осложнений остается не до конца решенной задачей. Иллюстрацией этого является приведенный ниже клинический случай.

Клинический пример

Больной Ш., 1966 г.р., наблюдается терапевтом в связи с АГ и метаболическим синдромом. Длительное время страдает АГ, АД – не контролирует. Согласно медицинской документации, максимальное АД – 160/100 мм рт. ст. Принимает экватор (10 мг амлодипина + 20 мг лизиноприла). Курит 1 пачку сигарет в сутки. По поводу нарушений толерантности к глюкозе принимает глюкофаж 1000 мг 2 раза в сутки.

Семейный анамнез отягощен – отец перенес аортокоронарное шунтирование (АКШ) в возрасте 65 лет. Пациент был направлен на консультацию к кардиологу.

При первичном осмотре кардиологом 01.04.2013 получены следующие объективные данные:

Данные осмотра: рост – 182 см, масса тела – 102 кг, ИМТ – 56,04 кг/м², окружность талии – 111 см. Тоны сердца – звучные, ритм – правильный, ЧСС – 88/мин, АД – 150/100 мм рт. ст.

Суточное мониторирование ЭКГ 31.03–01.04.2013: за время мониторирования регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 83/мин. Минимальная ЧСС – 49 уд/мин (ночной сон), максимальная ЧСС – 153/мин (11:20 – вождение автомобиля). Выраженная синусовая аритмия. Эктопическая активность регистрировалась в дневное и ночное время. Наибольшая частота суправентрикулярной аритмии регистрировалась с 16:00 до 17:00 (до 6 экстрасистол/ч). Зарегистрированы 1398 политопных, полиморфных желудочковых экстрасистол, временами – эпизоды би- и тригеминии. Эктопическая активность преобладала в периоды дневной активности. Диагностически значимых смещений сегмента ST не было.

Эхокардиография от 30.03.2013: полости сердца не расширены. Объем левого предсердия – 49 мл. Индекс массы миокарда – 118 г/м². Глобальная сократительная функция левого желудочка сохранена. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Диаметр восходящего отдела аорты – 3,4 см, дуги аорты – 2,6 см. Уплотнение стенок аорты, фиброзного кольца и створок аортального клапана. Незначительное уплотнение фиброзного кольца митрального клапана. Митральная регургитация 0–1 степени.

Биохимическое исследование крови 30.03.2013: глюкоза сыворотки – 7,4 ммоль/л, мочевиная кислота – 377 мкмоль/л, мочевиная – 3,6 ммоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, АСТ – 29 Ед/л, АЛТ – 32 Ед/л, холестерин – 7,18 ммоль/л, ЛПВП-холестерин – 0,98 ммоль/л, триглицериды – 3,56 ммоль/л.

Суточное мониторирование АД 31.03–01.04.2013: за 24 ч регистрировалась систолическая и диастолическая гипертензия (143/94 мм рт. ст.), бодрствование – 143/95 мм рт. ст., сон – 146/90 мм рт. ст. Средняя ЧСС – 78/81/69/мин. Ночное снижение АД – 2% для САД, 5% – для ДАД. Утренний подъем – 14,7 мм рт. ст. Нагрузка давлением – 74,5% САД, 72,8% – ДАД. Вариабельность АД: 12,7 мм рт. ст. – САД, 11,9 мм рт. ст. – ДАД (рис. 1).

Сведения об авторе:

Минушкина Лариса Олеговна – д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ

Небилет®

Небиволол 5 мг № 14, 28



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

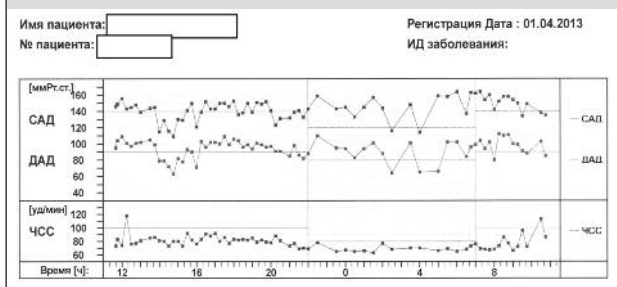
-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ***
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа****
-  **Риск развития новых случаев СД 2 типа у пациентов с АГ сравним с плацебо***



* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2009 // J. Hypertens. 2009; 27: 000-000.

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841-849.

Рис. 1. Данные суточного мониторингирования АД больного Ш. от 01.04.2013



Диагноз кардиолога: гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 3 (высокий). ИБС: нарушение ритма сердца: частая полифокусная желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. Дислипидемия 2b типа. Ожирение. Нарушение толерантности к глюкозе. Метаболический синдром.

Рекомендованная пациенту терапия: продолжить приема препарата Экватор, добавить к терапии Небилет® 5 мг/сут, Крестор 10 мг/сут. Продолжить прием препарата Глюкофаж 1000 мг/2 раза в сутки. Соблюдение диеты со снижением соли, жидкости, утваров. Контроль АД.

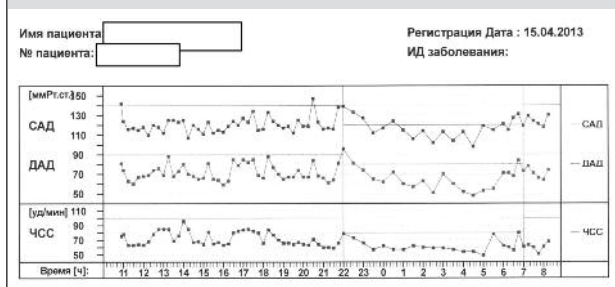
Повторное холтеровское мониторингирование ЭКГ, АД через 2 нед.

15.04.2013 была проведена повторная консультация и обследование больного.

При повторном осмотре: Пациент жалоб не предъявляет. АД по дневнику самоконтроля – 120–135/75–85 мм рт. ст, ЧСС – 65–70 уд/мин. Объективно: рост – 182 см, масса тела – 101,5 кг, ИМТ – 55,6 кг/м², окружность талии – 111 см. Тоны сердца – звучные, ритм – правильный, ЧСС – 66/мин, АД – 130/82 мм рт. ст.

Суточное мониторингирование ЭКГ 14–15.04.2013: за время мониторингирования регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС – 70/мин, средняя днем – 72 уд/мин (от 61 до 109 уд/мин), средняя ночью – 65 уд/мин (от 48 до 79 уд/мин). Максимальная дневная ЧСС зарегистрирована на фоне физической нагрузки (подъем на 6 этаж). Отмечалась синусовая аритмия. Редкая суправентрикулярная экстрасистолия (8 за сутки). Редкая желудочковая экстрасисто-

Рис. 2. Данные суточного мониторингирования АД больного Ш. от 15.04.2013



лия (130 за сутки). Диагностически значимых изменений ST не выявлено.

Биохимическое исследование крови от 14.04.2013: глюкоза сыворотки – 6,3 ммоль/л, креатинин – 2 ммоль/л, АСТ – 30 Ед/л, АЛТ – 18 Ед/л, холестерин – 4,17 ммоль/л, ЛПВП-холестерин – 1,27 ммоль/л, триглицериды – 1,5 ммоль/л.

Суточное мониторингирование АД 15.04.2013: за 24 ч среднесуточные САД и ДАД в пределах нормы (120/70 мм рт. ст.), бодрствование – 121/72 мм рт. ст., сон – 117/66. Средняя ЧСС – 68/71/62/мин. Ночное снижение АД: 3% – для САД, 8% – для ДАД. Утренний подъем – 14,0 мм рт. ст. Нагрузка давлением – 12,3% САД, 6,8% – ДАД. Вариабельность АД: 8,8 мм рт. ст. – САД, 7,8 мм рт. ст. – ДАД (рис. 2).

Эффект терапии расценен как хороший, рекомендовано терапию продолжить.

В данном случае на прием к кардиологу попал пациент имеющий критерии высокого сердечно-сосудистого риска. Мужчина 47 лет, имеющий артериальную гипертонию, соответствующую 2-й степени тяжести, имеющий избыточную массу тела, курильщик. У больного имеется наследственная отягощенность по ИБС. Кроме того, ранее у больного было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, в связи с чем пациент получает терапию метформином. При обследовании также выявляются дополнительные признаки высокого риска – дислипидемия, повышение тощаковой глюкозы (несмотря на терапию). На момент первого осмотра больной уже получал комбинированную терапию АГ, включающую антагонист кальция и ингибитор АПФ, однако, со-

Информация о препарате

ХАРАКТЕРИСТИКА

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

ПОКАЗАНИЯ

АГ, ИБС, ХСН.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–60 уд/мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла; АВ-блокада II–III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нарушение периферического кровообращения, синоатриальная блокада, тяжелые нарушения функции печени, бронхиальная астма, детский возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки принимают внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, и желателно всегда в одно и то же время суток.

НЕБИЛЕТ® (Берлин-Хеми/Менарини Групп, Германия)
Небиволол. Таблетки 5 мг

Средняя суточная доза составляет 2,5–5 мг небиволола (1/2–1 таблетка) 1 раз в сутки. Оптимальный эффект становится выраженным через 1–2 нед лечения, а в ряде случаев – через 4 нед. Небилет можно применять для монотерапии или в сочетании с другими средствами, снижающими кровяное давление.

У больных с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 65 лет рекомендованная начальная доза составляет 1/2 таблетки (2,5 мг небиволола) в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличивать до 10 мг (2 таблетки в один прием).

Лечение хронической сердечной недостаточности должно начинаться с постепенного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. Пациент должен находиться под контролем врача в течение 2 ч после приема первой дозы препарата, а также после каждого последующего увеличения дозы.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

гласно данным осмотра и данным мониторингирования АД, эффективность такой терапии была недостаточной. В данном случае и средние значения АД за сутки, и нагрузка давлением превышали норму, не было зарегистрировано достаточное снижение АД в ночное время. 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE для этого больного составил 5,37%, что значительно выше популяционного и трактуется как высокий дополнительный риск. Именно наличие такого риска заставило кардиолога в данном случае назначить статины как средства первичной профилактики. Такой больной требует коррекции антигипертензивной терапии. При этом на момент осмотра больной получал терапию препаратом, представляющим фиксированную комбинацию иАПФ и антагониста кальция в максимальных дозах. В таком случае встает вопрос о добавлении к терапии препаратов других групп. Для таких больных возможно добавление в первую очередь тиазидных диуретиков, однако обращают на себя внимание изменения выявленные при холтеровском мониторингировании ЭКГ. Это и отчетливая тенденция к тахикардии, а также нарушения ритма сердца по типу частой полиморфной желудочковой и наджелудочковой экстрасистолы. Наличие этих изменений заставило кардиолога выбрать препарат из группы β -адреноблокаторов. Как показало повторное обследование, назначение небиволола было эффективным и для коррекции АД, и для купирования нарушений ритма.

Использование β -адреноблокаторов в лечении АГ

В последние годы продолжались дискуссии о возможности использования класса β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии с целью первичной профилактики. В последние годы завершился ряд крупных многоцентровых исследований (прежде всего LIFE и ASCOT), в которых гипотензивная терапия, основанная на приеме β -адреноблокатора атенолола, оказалась хуже по влиянию на прогноз, чем терапия с применением препаратов других групп (ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов) [1, 2]. Эти и другие аналогичные данные послужили основанием для исключения β -адреноблокаторов как препаратов первого ряда в лечении АГ из Британских национальных рекомендаций по лечению АГ 2006 г. Кроме того, как было показано в субисследовании CAFE в рамках ASCOT, терапия, основанная на приеме атенолола, существенно уступала режиму терапии, основанному на приеме антагониста кальция амлодипина в способности снижать центральное давление в аорте. Именно центральное давление в аорте при многофакторном анализе было независимо связано с риском неблагоприятных исходов [3].

Самый крупный из имеющихся на сегодняшний день метаанализ 147 исследований показал, что терапия β -адреноблокаторами снижает риск инсульта на 13%, но при этом они все-таки уступают антигипертензивным препаратам других классов в способности предотвращать цереброваскулярные осложнения. При этом по отношению к коронарным событиям и сердечной недостаточности β -адреноблокаторы оказались не хуже, а у больных, уже имеющих в анамнезе ИБС, – лучше других классов [4]. Однако, по-видимому, эти данные не относятся ко всем препаратам в данной группе. L.H.Lindholm и соавт. сопоставили отдельно влияние атенолола на риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ и влияние других β -адреноблокаторов на риск неблагоприятных исходов по

сравнению с антигипертензивными препаратами других групп [5]. Оказалось, что если атенолол среди белого населения уступает другим гипотензивным препаратам по снижению риска инсульта, то другие β -адреноблокаторы по эффективности сопоставимы с другими видами терапии.

Несмотря на исключение β -адреноблокаторов как препаратов первого ряда из схем лечения АГ, Британские рекомендации в пересмотре 2011 г. все же позволяют использовать β -адреноблокаторы у некоторых групп больных [6]. Это пациенты с плохой переносимостью иАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, женщины детородного возраста, а также больные с преобладанием тонуса симпатической нервной системы (СНС). Активация СНС является одним из ведущих патогенетических механизмов повышения АД. При этом увеличение ЧСС часто сопутствует и наличию метаболических нарушений – нарушениям углеводного обмена, сахарному диабету, метаболическому синдрому и является отражением постоянной симпатической стимуляции, характерной для этих состояний. Тахикардия может быть не только маркером, но и предиктором появления сахарного диабета и метаболического синдрома. Эта взаимосвязь опосредуется эффективностью активации всех 3 подтипов β -адренорецепторов, а также стимуляцией α -адренорецепторов, вызывающей артериолоспазм и инсулинорезистентность. В крупном метаанализе 22 рандомизированных исследований, проведенном S.Bangalore и соавт., было показано, что при использовании β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии отмечается снижение риска всех основных сердечно-сосудистых событий пропорционально уменьшению ЧСС [7]. Все эти данные заставляют рассматривать вопрос о назначении β -адреноблокаторов у больных с тахикардией.

Вторым существенным ограничением для использования β -адреноблокаторов являлись их побочные эффекты, прежде всего метаболические. Способность влиять на углеводный и липидный обмен, повышать уровень глюкозы и липидов крови дала основания в Рекомендациях Европейского общества кардиологов 2007 г. ограничить использование β -адреноблокаторов, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками у больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Однако в рекомендациях 2013 г., представленных на конгрессе Европейского общества гипертензии в июне 2013 г., сделаны оговорки, касающиеся β -адреноблокаторов, обладающих вазодилатирующими свойствами. Среди таких препаратов называются целипролол, карведилол и небиволол [8]. Эти препараты способны снижать центральное давление в аорте и жесткость артерий. Кроме того, отмечается, что небиволол практически лишен неблагоприятных метаболических эффектов. Таким образом, именно этот препарат можно считать предпочтительным, если речь идет о пациенте с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом.

Особенности небиволола

Небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми/А.Менарини») – это высокоселективный блокатор β_1 -адренорецепторов 3 поколения. Особенностью данного препарата является его способность стимулировать синтез NO эндотелием за счет воздействия на β -адренорецепторы 3 типа. Вероятно, их стимуляция вызывает высвобождение NO эндотелием. В ткани предсердий этот подтип рецепторов участвует в регуляции работы ионных каналов. К функциям этих

рецепторов в жировой ткани относят регуляцию липолиза и углеводного обмена.

Увеличение синтеза оксида азота способствует вазодилатации, и, следовательно, создает условия для органопротективных эффектов небиволола и его хорошей переносимости. К преимуществам небиволола относится и его благоприятный фармакокинетический профиль. Препарат обладает хорошей биодоступностью и быстро всасывается при приеме внутрь. При этом достаточно длительный период полувыведения обеспечивает возможность однократного приема в сутки и достаточную продолжительность антигипертензивного эффекта.

Эффективность небиволола в лечении АГ достаточно хорошо изучена. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца составляет 2,5–5 мг препарата Небилет®. При анализе данных 3 больших плацебо-контролируемых исследований с включением в общей сложности 1811 больных и использованием дозировок небиволола от 1,25 до 40 мг/сут было показано, что терапия небивололом в среднем создавала дополнительное снижение САД на 12,4 мм рт. ст. и ДАД на 11,1 мм рт.ст. Самым частым побочным эффектом небиволола была головная боль (7,3%). В целом переносимость небиволола была очень хорошей [9].

При анализе большой популяции 173200 больных, получающих β-адреноблокаторы, оказалось, что частота отказов от приема небиволола через 30 дней лечения была около 8%. При этом эта частота оказалась достоверно меньше, чем при лечении метопрололом, карведилолом, атенололом и всеми другими β-адреноблокаторами. Доля больных, продолжающих лечение, среди получающих небиволол, оставалась большей на 45 и 60-й день наблюдения. Высокая приверженность больных к лечению небивололом связана с низким риском развития побочных эффектов [10].

В открытом исследовании на большой группе из 1468 больных с АГ небиволол назначался в монотерапии как компонент комбинированной терапии или как замена существующей терапии. Во всех трех случаях препарат не только достоверно снижал АД, но и приводил к улучшению качества жизни больных. Этот эффект также связан с очень хорошей переносимостью препарата [11].

Интересны данные об использовании небиволола у больных с сахарным диабетом. В постмаркетинговое исследование были включены 510 больных с сахарным диабетом и АГ. Все больные получали терапию небивололом в течение 6 мес. Препарат приводил к достоверному снижению систолического и диастолического АД. При анализе биохимических показателей отмечено достоверное уменьшение уровня глюкозы крови, общего холестерина и холестерина ЛНП. Значимой динамики ЛВП и триглицеридов не выявлено [12]. В другом открытом исследовании оценили эффективность небиволола у больных с АГ и сахарным диабетом. Всего в исследование были включены 2838 больных. У 85% из них удалось достичь нормализации АД на фоне монотерапии небивололом в дозе 5 мг/сут. Было отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД, а кроме того, улучшение метаболических параметров, в том числе снижение уровня липидов крови, микроальбуминурии и гликозилированного гемоглобина [13].

Интересны также данные о комбинации блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и разных β-адреноблокаторов. У больных с сахарным диабетом 2 типа и АГ, неконтролируемой на фоне

приема максимальных доз блокаторов РАС, к терапии для достижения контроля за АД добавили метопролол сукцинат или небиволол. Оказалось, что в конце лечения снижение АД, скорость пульсовой волны, индекс аугментации достоверно не различались. В группе метопролола отмечалось достоверное нарастание уровня гликозилированного гемоглобина, а в группе небиволола уровень этого показателя оставался без динамики. Таким образом, терапия небивололом у больных сахарным диабетом помогает достичь целевого снижения АД, не нарушая компенсации углеводного обмена [14].

Имеются также данные о хорошей эффективности и изученном профиле безопасности небиволола в лечении больных с преддиабетом и метаболическим синдромом. У больных с метаболическим синдромом также сравнили эффективность метопролола и небиволола. Оценивали не только антигипертензивное действие, но и метаболические эффекты. Снижение АД, уменьшение ЧСС были одинаковыми. Метопролол снижал чувствительность тканей к инсулину, а также обладал прооксидантным и прокоагулянтным действием. Эффекты небиволола были противоположными, что может быть связано со стимуляцией синтеза оксида азота [15]. В метаанализе трех плацебо-контролируемых исследований небиволола специально оценили эффективность небиволола у лиц с нормальной и избыточной массой тела. Достоверное снижение диастолического АД было отмечено при использовании небиволола в дозе 2,5 мг/сут и более вне зависимости от массы тела. Достоверное снижение систолического АД отмечалось у лиц с нормальной массой тела при применении небиволола в дозе 5 мг/сут и более, у больных с избыточной массой тела – 2,5 мг/сут и более. Ни в одной из групп не отмечено неблагоприятных метаболических эффектов [16].

В многоцентровом рандомизированном исследовании сравнили эффективность небиволола, гипотиазида и плацебо у больных с АГ и преддиабетом. Все больные получали терапию ингибиторами АПФ или sartанами. При сохранении ДАД 90–110 мм рт. ст. к терапии добавлялся небиволол в дозе 5–40 мг/сут, гипотиазид в дозе 12,5–25 мг/сут или плацебо. Оценивалась динамика АД и основных биохимических параметров. В группе небиволола дополнительное снижение ДАД составило 9,4 мм рт. ст., САД – 10,4 мм рт. ст. При этом площадь под кривой теста толерантности к глюкозе достоверно не изменилась, а при использовании гипотиазида – увеличилась [17].

Таким образом, небиволол метаболически нейтрален, что дает возможность для его использования в том числе и у больных с ожирением и высоким риском сахарного диабета.

Небиволол за счет хорошей антигипертензивной эффективности и наличия вазодилатирующих свойств является препаратом, обладающим органопротективными свойствами.

Показано, что небиволол может способствовать уменьшению гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В рандомизированном исследовании сравнили влияние рамиприла и небиволола на ГЛЖ у больных с АГ. Больные получали или рамиприл в дозе 2,5 мг, или небиволол в дозе 5 мг/сут. Для достижения достаточного снижения АД большинство больных получали и тиазидные диуретики. Лечение продолжалось 39 нед. В конце лечения уровень АД в группах рамиприла и небиволола достоверно не отличался. В обеих группах было достигнуто уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ, однако при лечении небивололом оно было существенно более выраженным [18].

Есть предпосылки и для наличия у небиволола нефропротективных свойств. В отличие от других β -адреноблокаторов, небиволол способен расширять как приносящую, так и выносящую артериолу почечного клубочка, что создает предпосылки для нефропротективного действия препарата. Этот эффект связан со стимуляцией синтеза оксида азота при лечении небивололом. Совместное применение небиволола и ингибитора NO-синтетазы нивелирует воздействие препарата на тонус почечных сосудов [19].

Важными являются и ангиопротективные свойства небиволола. В небольшом исследовании на группе из 13 больных с АГ 3-й стадии оценили антигипертензивную эффективность небиволола в дозе 5 мг. Оказалось, что препарат не только достоверно снижает АД на плечевой артерии, но и вызывает достоверное уменьшение центрального давления в аорте, индекса аугментации и скорости пульсовой волны [20].

В исследовании на 80 больных с артериальной гипертензией сравнили эффективность небиволола 5 мг/сут и метопролола 50–100 мг/сут. Снижение периферического АД, центрального давления в аорте и уменьшение толщины стенок левого желудочка через 1 год от начала терапии было более выраженным в группе небиволола. Скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации достоверно не отличались между двумя группами и не изменились на протяжении исследования [21].

На небольшой группе больных с АГ сравнили влияние бисопролола и небиволола на состояние эндотелий-зависимой вазодилатации. Функцию эндотелия оценивали по тесту с реактивной гиперемией. После 8 нед лечения небивололом степень реактивной гиперемии возросла на 8,99%. На фоне лечения бисопрололом достоверной динамики эндотелий-зависимой вазодилатации не выявлено [22].

Таким образом, β -адреноблокатор третьего поколения небиволол имеет ряд существенных преимуществ перед другими препаратами этой группы. Эти преимущества связаны, прежде всего, с вазодилатирующими свойствами небиволола, способностью стимулировать синтез NO и с удобным фармакокинетическим профилем. Все это создает предпосылки для высокой эффективности препарата, его хорошей переносимости и высокой приверженности больных к лечению небивололом. Наиболее интересными являются свойства небиволола влиять на функцию эндотелия, усиливать синтез NO, что создает условия для органопротекции. Все эти свойства необходимо учитывать при выборе препарата для терапии больных с АГ.

Литература

1. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995–1003.
2. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895–906.
3. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7; 113(9): 1213–25.
4. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2003; 362: 1527–1535.
5. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366: 1545–53.
6. Krause T., Lovibond K., Caulfield M., McCormack T., Williams B. Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011 Aug 25; 343: d4891.
7. Bangalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis. *JACC*. 2008; 52: 1062–1072.
8. Authors/Task Force Members, Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul; 34 (28): 2159–219.
9. Weiss R.J., Saunders E., Greathouse M. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage I–II hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled monotherapy trials. *Clin Ther*. 2011 Sep; 33 (9): 1150–61.
10. Signorovitch J.E., Samuelson T.M., Ramakrishnan K. et al. Persistence with nebivolol in the treatment of hypertension: a retrospective claims analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Apr; 28 (4): 591–9.
11. Hermans M.P., De Coster O., Seidel L. et al. Quality of life and efficacy of nebivolol in an open-label study in hypertensive patients. the QoLaN study. *Blood Press Suppl*. 2009 Oct; 1: 5–14.
12. Van Bortel L.M. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Sep; 14 (9): 749–58.
13. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig*. 2007; 27 (12): 841–9.
14. Briassoulis A., Oliva R., Kalaitzidis R. et al. Effects of Nebivolol on Aortic Compliance in Patients With Diabetes and Maximal Renin Angiotensin System Blockade: The EFFORT Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jul; 15 (7): 473–9.
15. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A., Brown N.J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012 Apr; 59 (4): 893–8.
16. Manrique C., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009 Jun; 11 (6): 309–15.
17. Deedwania P., Shea J., Chen W., Brenner L. Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Apr; 15 (4): 270–8.
18. Cağlar N., Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Dec; 15 (12): 1359–68.
19. Feng M.G., Prieto M.C., Navar L.G. Nebivolol-induced vasodilation of renal afferent arterioles involves β_3 -adrenergic receptor and nitric oxide synthase activation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 Sep; 303 (5): F775–82.
20. Soanker R., Naidu M.U., Raju S.B. et al. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian J Pharmacol*. 2012 May; 44 (3): 407–11.
21. Kampus P., Serg M., Kals J. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*. 2011 Jun; 57 (6): 1122–8.
22. Simova I.I., Todorova-Konstantinova R.R., Denchev S.V. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. *Exp Clin Cardiol*. 2009 Winter; 14 (4): 45–9.