

Место небиволола – β-адреноблокатора третьего поколения – в лечении больных артериальной гипертензией

Н.М.Чихладзе

Отдел системных гипертензий Института
клинической кардиологии РКНПК, Москва

В статье приводится обзор клинико-фармакологических свойств небиволола, относящегося к группе кардиоселективных β-адреноблокаторов. Обсуждаются клинические исследования, показавшие эффективность препарата у пациентов при артериальной гипертензии, в т.ч. с сопутствующей стенокардией и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: небиволол, артериальная гипертензия, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность.

Nebivolol – third generation β-blocker – for the treatment of arterial hypertension

N.M.Chikhladze

Systemic Hypertension Dep., Institute
for Clinical Cardiology of RCSPC, Moscow

The paper reviews clinical pharmacology of nebivolol – β-blocker of 3d generation. Clinical trials that showed effectiveness of nebivolol in patients with hypertension, including those with co-existing angina pectoris or chronic heart failure have been discussed.

Keywords: nebivolol, hypertension, angina pectoris, chronic heart failure.

β-Адреноблокаторы (ББ) входят в состав основных пяти классов препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). ББ – неоднородная по своим фармакологическим свойствам группа лекарственных препаратов, которые различаются по липофильности, наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности (ВСА), вазодилатирующего, мембраностабилизирующего и антиагрегантного эффектов.

В клинической практике сложилось осторожное и противоречивое отношение к назначению ББ у больных АГ, что было связано с наличием у многих ББ ряда побочных эффектов, ухудшающих переносимость этих препаратов [1].

Кроме того, были представлены результаты мета-анализов, свидетельствующих о том, что ББ уступают другим антигипертензивным препаратам в плане предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. В предпринятом в 2006 г. метаанализе приведены данные, согласно которым ББ менее эффективны в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с некоторыми другими классами препаратов. Они были менее эффективны по сравнению с антагонистами кальция (АК), но не с диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) по прогнозу общих смертельных исходов и частоты сердечно-сосудистых осложнений. Менее эффективны по сравнению с АК и блокаторами РААС по предотвращению нарушений мозгового кровообращения и проявляя такую же эффективность как АК, блокаторы РААС и диуретики в отношении ишемической болезни сердца [2]. Важно подчеркнуть, что в анализируемых исследованиях применялись разные ББ, отличающиеся по своим фармакологическим свойствам, достаточно часто использовался атенолол. В дальнейших публикациях высказывалось сомнение по поводу возможности распространения выводов по одному препарату (в частности по атенололу) на группу в целом, тем более такую гетерогенную как ББ. [3, 4]. В дальнейшем в другом метаанализе было показано, что терапия ББ также эффективна как и терапия другими основными классами антигипертензивных препаратов по предотвращению коронарных осложнений и особенно эффективна в плане предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и с хронической сердечной недостаточностью [5].

Эффективность ББ в значительной мере определяется выраженной селективностью к β₁-рецепторам и наличием дополнительных вазодилатирующих способностей.

Степень β₁-селективности (кардиоселективности) ББ имеет важное клиническое значение: чем более она выражена, тем незначительнее влияние ББ на эффекты катехоламинов, опосредуемые β₂-адренорецепторами (вазодилатация, бронходилатация). β₁-селективные ББ в меньшей степени ухудшают метаболизм глюкозы и липидного спектра крови, чем неселективные ББ.

Наиболее выраженная β₁-селективность у ББ третьего поколения небиволола (Небилет, «Берлин-Хеми/А. Менарини»). Небиволол – наиболее селективный из имеющихся в настоящее время ББ: его селективность к β₁-адренорецепторам в 321 раз выше в сопоставлении с β₂-адренорецепторами [6]. При экспериментальном исследовании индекса β₁-селективности ряда ББ установлено, что у небиволола этот показатель составил 1:360, у целипролола – 1:72, у метопролола – 1:25–20 и у атенолола 1:15–35 [7].

За последние годы был создан ряд высокоселективных ББ третьего поколения с наличием дополнительных вазодилатирующих свойств, которые были опосредованы через различные механизмы действия.

Небиволол является высокоселективным липофильным ББ, без внутренней симпатомиметической активности (ВСА), с наличием очень важных дополнительных свойств, а именно, сосудорасширяющим

Сведения об авторе

Чихладзе Н.М. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РК НПК» Минздрава России, Москва

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 новых случаев возникновения 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.

действием, которое связано с влиянием на систему L-аргинин-оксид азота в эндотелии сосудов. Показано, что небиволол увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез нитрооксид-синтетазы, что ведет к увеличению образования и высвобождения оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток [8]. В активации небивололом системы L-аргинин-оксид азота участвуют несколько механизмов: через стимуляцию β_2 - или β_3 -адренорецепторов сосудов, через стимуляцию серотониновых рецепторов и через взаимодействие с процессами, опосредуемыми эстрогеновыми рецепторами [9, 10].

Небиволол представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров D и L с разным механизмом действия: D-небиволол обеспечивает высокую β_1 -селективность и длительность действия ББ, а влиянием L-небиволола на синтез и высвобождение NO обуславливает сосудорасширяющее действие препарата.

Небиволол воздействует на NO путем опосредуемой эндотелием экспрессии NO, а также путем влияния на оксидативный стресс, что ведет к снижению деградации NO. Дисфункция эндотелия играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии и развития сосудистых осложнений. В клинической практике способность небиволола улучшать функцию эндотелия создает предпосылки для обеспечения дополнительного эффекта вазопротекции.

Двойной механизм действия небиволола продемонстрирован в исследовании N.Tzemos и соавт. при сопоставлении эффектов небиволола и атенолола у больных АГ [11]. При равной степени снижения АД на фоне лечения обоими препаратами, терапия небивололом сопровождалась эффектом стимуляции эндотелиального NO и вазодилатацией, тогда как при терапии атенололом подобного действия не было выявлено. В другом исследовании у больных АГ изучалась способность небиволола функционировать в качестве антиоксиданта и воздействовать на маркеры оксидативного стресса, которые исследовались исходно и через 4 нед лечения небивололом (5 мг в день) или атенололом (100 мг в день) [12]. Параметры оксидативного стресса достоверно снижались в группе небиволола по сравнению с группой атенолола. Продemonстрирована способность небиволола, благодаря коррекции образования NO, тормозить агрегацию тромбоцитов [13], пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [14] и повышать чувствительность клеток к инсулину [15]. Эти свойства небиволола не связаны с его β -блокирующим действием и отличают его от других представителей этого класса препаратов.

В ряде клинических исследований показана способность небиволола эффективно контролировать АД на протяжении суток. При приеме 1 раз в день небиволол равномерно снижает АД на протяжении суток, не изменяя физиологического суточного ритма АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [16, 17]. Среднее значение отношения остаточного – конечного эффекта (через 24 ч приема препарата 1 раз в сутки) к наибольшему эффекту (степени снижения АД на максимуме действия препарата) для диастолического АД у небиволола в дозе 5 мг/сут составило 84–89% [18]. Эти показания означают, что через 24 ч после приема небиволола сохраняется до 90% его антигипертензивной эффективности.

Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола оценивалась у больных АГ 1 и 2-й степени при сопоставлении с плацебо, с другими ББ,

а также с препаратами из других основных классов антигипертензивных препаратов.

У больных с мягкой АГ небиволол в дозе 5 мг 1 раз в сутки приводил к нормализации АД уже в течение первого месяца монотерапии, а у больных с умеренной АГ – через 8 нед монотерапии [19]. При нарушении суточного ритма АД прием небиволола приводил к улучшению его показателей.

Антигипертензивная эффективность небиволола в виде монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами у больных с мягкой и умеренной АГ продемонстрирована в ряде исследований [20, 21].

В отличие от ББ первого и второго поколения, терапия небивололом не только достоверно снижала уровень систолического и диастолического АД, но приводила также к снижению в крови уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы [22].

Представлены результаты сравнительного анализа эффективности терапии небивололом и другими ББ у больных АГ. В этих исследованиях показано, что при сопоставимом с другими ББ антигипертензивном эффекте, небиволол, в силу особенностей своей гемодинамики, оказывает дополнительное благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Так, в двойном слепом исследовании у больных с нелеченой АГ небиволол (5 мг/сут) и атенолол (100 мг/сут) достоверно снижали АД. Вместе с тем, только небиволол, помимо снижения АД, статистически достоверно уменьшал ЧСС, периферическое сосудистое сопротивление и повышал ударный объем, приводя к небольшому увеличению сердечного выброса, тогда как на фоне терапии атенололом сердечный выброс уменьшался, а периферическое сосудистое сопротивление нарастало [23].

Сопоставление антигипертензивной эффективности небиволола и атенолола представлено в исследовании и других авторов, при этом отмечено отсутствие ортостатических колебаний АД при приеме небиволола [24].

В равной мере выраженный антигипертензивный эффект небиволола (5 мг) в сопоставлении с препаратами других классов (с ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 10 мг, дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином (5–10 мг), блокатором AT_1 -рецепторов лозартаном (50 мг) представлен в ряде исследований у больных с мягкой и умеренной АГ [16, 25, 26].

Определенный интерес вызывают исследования эффективности небиволола в зависимости от пола и возраста больных АГ. У 430 больных мягкой и умеренной АГ обоего пола на протяжении 6 нед проводилась терапия небивололом (5 мг 1 раз в сутки), среднее снижение систолического и диастолического АД составило 22,3 и 22,6% соответственно. Существенных различий в выраженности антигипертензивного эффекта у мужчин и женщин не было выявлено [27].

Возрастные аспекты лечения больных АГ – предмет особого интереса и внимания. Возраст мужчин ≥ 55 лет и женщин ≥ 65 лет – фактор, определяющий прогноз сердечно-сосудистого риска [28]. С возрастом увеличивается распространенность АГ, и следовательно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений. У лиц пожилого возраста по сравнению с молодым в 3–4 раза выше риск развития последних. АГ в старших возрастных группах – ведущий фактор развития нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, коронарной патологии, хронической почечной недостаточности [29]. Учитывая, что дисфункция эн-

дотелия – важный патогенетический механизм, приводящий к развитию АГ у пожилых, интерес представляет возможность применения небиволола, как препарата, обладающего NO-опосредованными вазодилатирующими свойствами, у этой категории больных. A.Mazza и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования у 168 больных мягкой и умеренной АГ в возрасте 65 лет и старше [25]. В двух параллельных группах оценивали результаты лечения небивололом (2,5–5 мг/сут) и амлодипином (5–10 мг/сут). Через 12 нед лечения по степени снижения диастолического АД в положении сидя различий в обеих группах не было. Степень снижения систолического АД через 4 и 8 нед лечения была более выражена в группе амлодипина. В ортостазе существенных различий между группами не было, но систолическое АД в большей мере снижалось через 8 нед в группе лечения амлодипином.

Проведены исследования эффективности небиволола у категории больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений – с поражением органов-мишеней и наличием ассоциированных клинических состояний.

В рандомизированном двойном слепом исследовании сопоставляли эффекты небиволола (5 мг/день) и другого кардиоселективного ББ – метопролола сукцината (50–100 мг/сут), длительность лечения составляла 1 год [30]. Оба препарата достоверно уменьшали ЧСС и АД. Однако только в группе лечения небивололом наблюдалось снижение центрального систолического АД, центрального пульсового АД и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Установлена корреляционная зависимость между показателями изменения ТЗСЛЖ и величинами центрального систолического и пульсового АД.

Небиволол эффективен у больных ИБС, антиангинальный и антиишемический эффект препарата представлен в ряде работ [31]. Антипротективная и кардиопротективная активность небиволола представлена и в других экспериментальных и клинических исследованиях [32, 33, 34].

Высокая кардиоселективность небиволола и наличие вазодилатирующей способности, связанной с модуляцией синтеза NO эндотелием и последующим снижением периферического сосудистого сопротивления, послужила основанием для анализа его влияния на клинические исходы у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – исследование SENIORS [35]. Это крупное международное (с участием 11 стран) рандомизированное двойное слепое исследование сравнения небиволола и плацебо у лиц пожилого возраста ($n=2128$, возраст ≥ 70 лет). В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом ХСН или документированной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) $\leq 35\%$ в течение предшествующих 6 мес. Небиволол назначали в дозе 1,25–10 мг (средняя доза 7,7 мг) на фоне стандартной терапии диуретиками и ингибиторами АПФ или блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. Длительность наблюдения составила в среднем 21 мес. Состав исследования включал 50% лиц в возрасте ≥ 75 лет, 37% женщин; у одной трети пациентов ФВ была более 35%. Первичная конечная точка – общая смертность или госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, составила 31,1% в группе приема небиволола и 35,3% ($p=0,039$) в группе плацебо. Достоверного влияния возраста, пола или фракции выброса на конечные исходы не

было выявлено. Отмечена хорошая переносимость и редкость возникновения побочных эффектов при приеме небиволола пожилыми пациентами. Это исследование впервые продемонстрировало благоприятное влияние небиволола на клинические исходы у наименее изученной категории пациентов старше 70 лет. Эта категория больных высокого риска заслуживает особого внимания, так как именно в старших возрастных группах значительно возрастает распространенность ХСН.

В связи с отсутствием убедительных сведений об эффективности ББ у пожилых больных с ХСН с сохраненной ФВ в рамках исследования SENIORS был предпринят более детальный анализ влияния небиволола на конечные исходы у пациентов со сниженной ФВ ($\leq 35\%$) и сохраненной ФВ ($>35\%$) [36].

В группе пациентов с сохраненной ФВ по сравнению с группой с нарушенной ФВ больше было лиц женского пола, имелся более низкий функциональный класс ХСН, чаще отмечалась АГ и реже – патология коронарных артерий. В результате исследования было установлено, что эффект небиволола на упомянутую первичную точку был сходным в обеих группах.

В исследовании SENIORS у четвертой части пациентов (в 26,1%) был выявлен сахарный диабет (СД). При детальном анализе конечных исходов установлено, что у пациентов с ХСН в возрасте 70 лет и старше наличие СД ассоциировалось с ухудшением прогноза. По влиянию на отдаленный прогноз небиволол был менее эффективен у пациентов с СД и ХСН, чем в группе ХСН без СД в возрасте ≥ 70 лет [37].

Возможность применения небиволола у больных сахарным диабетом требует особого внимания и отдельного рассмотрения. АГ наблюдается у большинства больных СД 2 типа, эти пациенты составляют категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и цель их лечения не только достижение оптимального контроля АД, но и предотвращение развития тяжелых осложнений со стороны почек, сосудов и сердца. Длительное время применение ББ у больных СД было ограничено вследствие их неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Высокоселективные ББ третьего поколения, к числу которых относится небиволол, способны блокировать только β_1 -адренорецепторы и не проявлять антагонизма в отношении β_2 -адренорецепторов в поджелудочной железе, блокада этих рецепторов приводила ранее при использовании недостаточно селективных ББ к замедлению высвобождения инсулина и усугублению гипергликемии. При изучении патогенеза АГ у больных СД установлена важная роль дисфункции эндотелия в нарушении тонуса сосудов и развитии последующих атеросклеротических сосудистых изменений и связанных с ними осложнений. Наличие у небиволола дополнительных уникальных вазодилатирующих свойств и его ангиопротективная активность обосновывают возможность применения препарата у больных АГ, имеющих СД. Кроме того, небиволол проявляет метаболическую нейтральность и не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен [38, 39].

Некоторые, недостаточно селективные ББ, как и тиазидные диуретики, увеличивают риск развития СД у предрасположенных к нему больных [40]. Поэтому не все препараты из класса ББ рекомендуется использовать для антигипертензивной терапии у больных с предрасположенностью к развитию СД.

Продemonстрирована высокая антигипертензивная эффективность небиволола у больных СД 2 ти-

па в средней дозе 5 мг как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами [39, 41]. Примечательно, что применение небиволола позволило адекватно контролировать АД даже в случаях рефрактерности к предшествующей антигипертензивной терапии [41]. Терапия небивололом улучшила профиль глюкозы, а также достоверно уменьшила уровень общего холестерина в крови. И пациентами, и врачами отмечена хорошая переносимость препарата, что повышало приверженность к лечению [41].

Небиволол, как сверхселективный β_1 -адреноблокатор, оказывает минимальное влияние на бронхи, сосуды и печень, а также на метаболизм глюкозы и липидов по сравнению с менее селективными препаратами, и по этой причине значительно лучше переносится при длительном применении, что было продемонстрировано в нескольких сравнительных исследованиях [38, 42, 43]. Эти свойства небиволола расширяют возможности его применения, особенно у пожилых пациентов.

В старших возрастных группах нередко бывает трудно подобрать адекватную антигипертензивную терапию с учетом сопутствующей патологии, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

У больных АГ и ХОБЛ прием небиволола эффективно контролировал АД, наблюдалось увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации и достоверное снижение систолического АД в легочной артерии [44].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сопоставили эффективность небиволола и метопролола у больных АГ с перемежающейся хромотой [45]. В обеих группах отмечено в равной мере выраженное снижение АД и хорошая переносимость обоих препаратов на протяжении всего периода лечения – 1 год. Увеличение дистанции ходьбы достоверно возрастало на 33,9% у больных, принимавших небиволол и только на 16,6% в группе сравнения.

Переносимость небиволола значительно лучше, чем других ББ. Такие наиболее частые побочные эффекты ББ как слабость, сонливость, брадикардия, одышка наблюдаются значительно реже у больных,

получающих небиволол по сравнению с другими ББ, что объясняется как его высокой β_1 -селективностью, так и дополнительным сосудорасширяющим действием.

Среди побочных эффектов многих ББ при длительном их применении отмечено негативное влияние на сексуальную функцию у мужчин. В отличие от других ББ, терапия небивололом оказывает благоприятное влияние на эректильную функцию у больных АГ. Подобное преимущество небиволола вероятно связано с его вазодилатирующим эффектом, что способствует релаксации гладкомышечных элементов кавернозной ткани.

Хорошая переносимость небиволола способствует повышению приверженности к проводимой терапии, что было продемонстрировано в ретроспективном сравнительном анализе переносимости небиволола и других ББ (атенолола, метопролола, карведилола и некоторых других). Показано, что наибольшей приверженностью отличалась терапия небивололом [46].

Завершая обзор эффективности применения высокоселективного ББ небиволола при АГ, следует отметить, что этот препарат имеет ряд принципиальных отличий от других кардиоселективных ББ. Независимо от β -блокирующей активности, уникальные свойства небиволола индуцировать синтез оксида азота в эндотелии сосудов, улучшать функцию эндотелия, делают его препаратом, способным оказывать вазопротективное действие, определяющее благоприятный прогноз сердечно-сосудистых осложнений, связанных с АГ.

Небиволол в виде моно- или комбинированной терапии эффективно контролирует артериальное давление и может успешно применяться у больных АГ разного возраста с поражением органов-мишеней и наличием ассоциированных и сопутствующих заболеваний.

Особо следует отметить обоснованность применения небиволола в старших возрастных группах у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких. Антигипертензивная эффективность, хорошо изученный профиль безопасности, низкая частота возникновения побочных реакций и хорошая пе-

Информация о препарате

ХАРАКТЕРИСТИКА

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

ПОКАЗАНИЯ

АГ, ИБС, ХСН.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 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 таб.) 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.

реносимость небиволола при длительном применении позволяет не только молодым, но и пациентам старше 50–60 лет избежать тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни.

Литература

1. Ubel P.A., Jepson C., Asch D.A. Misperceptions about beta-blockers and diuretics: a national survey of primary care physicians. *J Gen Intern Med.* 2003 Dec; 18 (12): 977–83.
2. Bradley H.A., Wysong C.S., Volmink J.A., Mayosi B.M., Opie L.H. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2006 Nov; 24 (11): 2131–41.
3. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2005 Feb 19; 365 (9460): 656.
4. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Lyle P.A., Zhang Z., Edelman J.M. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? *Blood Press.* 2007; 16 (1): 6–12.
5. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009 May 19; 338: b1665.
6. Colasanti M., Hisanori S. The dual personality of NO. *TIPS.* 2000; 21: 249–252.
7. Cleophas T.J. Experimental evidence of selective antagonistic action of nebivolol on β_1 -adrenergic receptors. *J Clin Med.* 1998; 2: 2–25.
8. Bristow M.R., Nelson P., Minobe W., Johnson C. P-121: Characterization of β_1 -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other β -blockers in human myocardium. *Am J Hypertens.* 2005; 18 (S4): 51A–52A.
9. Kuroedov A., Cosentino F., Luscher T.F. Pharmacologic mechanisms of clinically favorable properties of a selective β_1 -adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2004; 22: 3: 155–168.
10. Prisant L.M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultrasensitive, vasodilating β_1 -blocker. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 478: 225–239.
11. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. *Circulation.* 2001; 104: 511–514.
12. Pasini A.F., Garbin U., Nava M.C. et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens.* 2005; 23: 589–596.
13. Falciani M., Rinaldi B., D'Agostino B. et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38 (6): 922–929.
14. Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2001 Feb 1; 49 (2): 430–439.
15. Poirier L., Cleroux J., Nadeau A., Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19 (8): 1429–1435.
16. van Nueten L., Schelling A., Vertommen C. et al. Nebivolol versus enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J. Hum. Hypertension.* 1997; 11: 813–819.
17. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового β -адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертонией (результаты многоцентрового исследования). *Кардиология.* 2000; 9: 27–32.
18. van Nueten L., Dupont A. G., Vertommen C. et al. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J. Hum. Hypertension.* 1997; 11: 139–144.
19. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости небиволола у больных с артериальной гипертонией. *Международный журнал медицинской практики.* 2000; 7: 37–42.
20. Cleophas T.J., Grabowsky I., Niemeyer M.G. et al. Long-term efficacy of nebivolol monotherapy in patients with hypertension. *Curr Ther Res.* 2001; 62: 451–61.
21. Cleophas T.J., Agrawal R., Lichtenthal A. et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. *Am J Ther.* 2006; 13: 192–7.
22. Fallois J.V., Faulhaber H-D. Nebivolol, a third generation beta-blocker: the current treatment of arterial hypertension. *Praxis.* 2001; 90: 435–41.
23. Kamp O., Sieswerda G.T., Visser C.A. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 344–8.
24. Van Nueten L., Taylor F.R., Robertson J.I. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens.* 1998; 12: 135–40.
25. Mazza A., Gil-Extremera B., Maldonato A. et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press.* 2002; 11: 182–8.
26. Van Bortel L.M., Bulpitt C.J., Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 1060–6.
27. Despotović N., Matić-Cvetković D., Ivanović B. Prospective follow-up of nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Srp Arh Celok Lek.* 2012 Jul-Aug; 140 (7–8): 425–30.
28. ПМОАГ, ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М.: 2010.
29. Basile J. Hypertension in the elderly: a review of the importance of systolic blood pressure elevation. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002 Mar-Apr; 4 (2): 108–12: 119.
30. В.И.Маколкин. Небиволол – представитель нового поколения бета-адреноблокаторов. *Кардиология.* 2000; 1: 69–71.
31. Kampus P., Serg M., Kals J., Zagura M., Muda P., Karu K., Zilmer M., Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension.* 2011 Jun; 57 (6): 1122–8.
32. Wang Y., Zhang M.S., Liu Y. Nebivolol treatment improves resistant arterial function and reduces ventricular hypertrophy and angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013 Jun; 14 (2): 146–55.
33. Radhika Soanker, M.U.R Naidu, Sree Bhushan Raju, A. Krishna Prasad, T. Ramesh Kumar Rao. Effect of β_1 -blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian J Pharmacol.* 2012 May–Jun; 44 (3): 407–411.
34. Ca lar 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; 15 (12): 1359–68.
35. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., Van Veldhuisen D.J., Parkhomenko A., Borbola J., Cohen-Solal A., Dumitrascu D., Ferrari R., Lechat P., Soler-Soler J., Tavazzi L., Spinarova L., Toman J., Bbhm M., Anker S.D., Thompson S.G., Poole-Wilson P.A.; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005 Feb; 26 (3): 215–25.
36. van Veldhuisen D.J., Cohen-Solal A., Bbhm M., Anker S.D., Babalis D. et al. β -Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009; 9: 2150–2158.
37. de Boer R.A., Doehner W., van der Horst I.C., Anker S.D., Babalis D., Roughton M. Coats A.J., Flather M.D., van Veldhuisen D.J. SENIORS Investigators Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients > or =70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]). *Am J Cardiol.* 2010 Jul 1; 106 (1): 78–86.
38. Agabiti Rosey E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097–1107.
39. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 841–849.
40. Gress T., Nieto F., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 905–912.
41. 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.

42. The Task Force on β -blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenegic receptor blockers. *Europ. Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.

43. Ambrosioni E., Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective β -blockers in the treatment of hypertension. A metaanalysis. *High Blood Press.* 2002; 12 (1): 27–35.

44. Martiniuc C., Branishte T. The use of β -blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2012; 116 (1): 218–21.

45. Espinola-Klein C., Weisser G., Jagodzinski A. et al. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension.* 2011; 58 (2): 148–54.

46. Signorovitch J.E., Samuelson T.M., Ramakrishnan K., Marynchenko M., Wu E.Q., Blum S.I., Ramasamy A., Chen S. Persistence with nebivolol in the treatment of hypertension: a retrospective claims analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012 Apr; 28 (4): 591–9.

Эффективность применения препаратов калия и магния аспарагината в кардиологии

Е.Н.Серебрякова
Южно-Уральский государственный
медицинский университет, г.Челябинск

В статье обсуждаются вопросы эффективности и профиля безопасности препаратов калия и магния аспарагината у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Последние данные свидетельствуют о важной роли дефицита магния в генезе ССЗ и увеличении смертности. Гипокалиемию и гипомagneмию часто регистрируют у пациентов кардиологического профиля. Выявление и восполнение дефицита калия и магния снижает риск возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма. Своевременная коррекция и профилактика гипокалиемии и гипомagneмии у пациентов с ССЗ, требующих интенсивной терапии и кардиохирургического вмешательства, способствует снижению смертности у данной категории пациентов.

Ключевые слова: калия и магния аспарагинат, дефицит магния, нарушения ритма сердца, кардиология.

Effectiveness of magnesium potassium aspartate in cardiology

E.N.Serebryakova
South Ural SMU, Chelyabinsk

The paper discusses effectiveness and safety of magnesium potassium aspartate in patients with cardiovascular diseases (CVD). Latest data show an important role of magnesium deficiency in CVD developing and cardiovascular mortality increasing. Hypopotassemia

and hypomagnesemia is rather common in cardiology patients. Identifying and filling the deficiency of potassium and magnesium reduces the risk of life-threatening arrhythmias. The timely correction and prevention of hypopotassemia and hypomagnesemia reduces mortality in cardiovascular patients who require intensive care or cardiac surgery.

Keywords: magnesium potassium aspartate, magnesium deficiency, cardiac arrhythmias, cardiology.

Оптимальный баланс электролитов во внеклеточном и внутриклеточном пространствах организма крайне важен для обеспечения основ жизнедеятельности. Калий и магний являются самыми распространенными катионами во внутриклеточном пространстве, и наряду с натрием и кальцием – во внеклеточном пространстве. С участием ионов калия в организме осуществляется мембранный потенциал и мышечные сокращения, поддерживаются водный, кислотно-основной и осмотический балансы. Магний участвует в процессах окислительного фосфорилирования, синтезе белков, липидов, нуклеиновых кислот, гормонов, макроэргических соединений, участвует в метаболизме нескольких сотен ферментов организма человека, в том числе натрий-кальевой АТФазы, обеспечивающей сопряженный транспорт калия из клетки и натрия в клетку, тем самым участвуя в передаче нервного импульса и способствуя осуществлению мышечного сокращения. Магний также играет важную роль в синтезе и метаболизме витамина D. Высокий уровень потребления магния ассоциируется со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака [1–4].

Известно, что дефицит магния широко распространен в человеческой популяции. По данным А.М.Кхан и соавт., полученным из проспективного когортного исследования в рамках Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), проводившегося в течение 20 лет с участием 3530 человек, низкий уровень магния в сыворотке крови ассоциируется с риском возникновения фибрилляции предсердий даже в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Фибрилляция предсердий является наиболее частым нарушением ритма в послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля, может приводить к нарушению гемодинамики, повышению риска инсульта и эмболии, увеличению сроков госпитализации, смертности и повышению стоимости лечения. Изучение це-

Сведения об авторе

Серебрякова Елена Николаевна – к.м.н. ассистент кафедры госпитальной педиатрии клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России»