

Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертензией

М.Г. Глезер, Н.В. Бойко, А.Ж. Абильдинова, К.Э. Соболев

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Comparative efficacy of nebilet and concor in hypertensive patients

M.G. Glezer, N.V. Boyko, A.Zh. Abildinova, K.E. Sobolev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить и сравнить клиническую эффективность и безопасность применения бисопролола и небиволола у больных АГ.

Материалы и методы. В открытом, рандомизированном исследовании у 45 пациентов с I-II степенями повышения АД проведено сравнительное изучение эффекта 6-месячного лечения бисопрололом (Конкор®) и небивололом (Небилет®) на офисное АД и АД при суточном мониторинговании (СМАД). Ультразвуковым методом оценивали влияние препаратов на индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), структуру и функцию сосудов – оценивая эндотелий-зависимую вазодилатацию. Вариабельность ритма сердца (ВРС) анализировали при записи 5-минутных интервалов ЭКГ.

Результаты. Бисопролол оказывал положительный антигипертензивный эффект у 54% пациентов, небиволол – у 55%. При СМАД степень снижения АД была выражена одинаково, однако небиволол больше снижал скорость утреннего подъема АД. Установлены существенные различия в скорости и выраженности органопротективного действия препаратов. К 3 месяцу терапии небивололом ИММ ЛЖ достоверно уменьшался с $122,8 \pm 25,8$ до $118 \pm 23,3$ г/м², (-3,7%), к 6 месяцу – до $113,5 \pm 22$ г/м² (-7,1%). У лечившихся бисопрололом ИММ ЛЖ достоверно уменьшался лишь к 6 месяцу терапии с $118,2 \pm 19,5$ г/м² до $110,7 \pm 17,3$ г/м², (-5,7%). При назначении небиволола отмечено уменьшение толщины интима-медиа в сонной и плечевой артериях и повышение степени эндотелий-зависимой дилатации. При лечении бисопрололом существенные изменения этих показателей отсутствовали. Небиволол оказывал положительное влияние на ВРС вне зависимости от исходного тонуса вегетативной нервной системы (ВНС), бисопролол у пациентов с повышенным тонусом парасимпатического звена ВНС ухудшал параметры ВРС, особенно в ортостатическом положении.

Заключение. При одинаковой антигипертензивной эффективности органопротективные свойства небиволола более выражены и появляются в более ранние сроки.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, вариабельность ритма сердца, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия левого желудочка, ортостатическая проба.

Aim. To compare clinical efficacy and safety of bisoprolol and nebivolol in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In this open, randomized study, 45 patients with Stage I-II AH received bisoprolol (Concor®) or nebivolol (Nebilet®) for 6 months. Office blood pressure (BP) and 24-hour BP, left ventricular myocardial mass index (LV MMI), endothelium-dependent vasodilatation, and heart rate variability (HRV) (by analyzing 5-minute ECG fragments) were assessed in all participants.

Results. Bisoprolol and nebivolol had beneficial antihypertensive effects in 54% and 55% patients, respectively. During 24-hour BP monitoring, BP decline was similar in both groups, but nebivolol more effectively attenuated BP morning surge. Significant differences in the organoprotective effects' onset and size were detected. By the 3rd month of nebivolol treatment, LV MMI decreased from 122.8 ± 25.8 to 118 ± 23.3 g/m² (3.7%), by the 6th month – to 113.5 ± 22 g/m² (7.1%). During bisoprolol treatment, LV MMI significantly decreased only by the 6th month: from 118.2 ± 19.5 g/m² to 110.7 ± 17.3 g/m² (5.7%). In nebivolol group, intima-media thickness in brachial and carotid arteries declined, and endothelium-dependent vasodilatation improved. Bisoprolol did not affect these parameters. Nebivolol also improved HRV, regardless of baseline autonomous tonus (AT). Bisoprolol negatively affected HRV in patients with initial parasympathic AT, especially during orthostatic test.

© Коллектив авторов, 2004

Тел.: (095) 978-16-76

e-mail: glezermg@mtu-net.ru

Conclusion. Comparing to bisoprolol, nebivolol demonstrated similar antihypertensive activity, but more pronounced organoprotective effects.

Key words: Arterial hypertension, beta-adrenoblockers, heart rate variability, endothelial dysfunction, left ventricular hypertrophy, orthostatic test.

В соответствии с современными рекомендациями β -адреноблокаторы (ББ), наряду с диуретиками, являются препаратами первого ряда для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), особенно в случаях повышенной симпатической активности, при чрезмерной реакции параметров гемодинамики на физическую нагрузку (ФН) и при ее сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако некоторые нежелательные эффекты ограничивают их назначение отдельным пациентам, в частности, страдающим хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), атеросклерозом периферических артерий, имеющим метаболические нарушения — гиперлипидемию, гипергликемию. Полагают, что применение селективных ББ, обладающих длительным действием, способствует расширению контингента больных, которым могут быть назначены ББ, как класс препаратов, доказавших способность снижать распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность от них у больных АГ.

Известно, что эффективность и некоторые побочные эффекты ББ зависят от их химических и фармакологических свойств, таких как липофильность, селективность, и способность оказывать мембраностабилизирующий эффект. Кроме того, в клинической практике появились препараты, обладающие, наряду с β -блокирующими, дополнительными свойствами, например, α -блокирующими (карведилол) или вазодилатирующими (небиволол).

Цель настоящей работы — в открытом, рандомизированном, сравнительном исследовании изучить сравнительную клиническую эффективность и безопасность бисопролола и небиволола у больных АГ.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе амбулаторного кардиологического отделения московской ГКБ № 59.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

- ✓ пациенты мужского и женского пола старше 18 лет;
- ✓ АГ I–II степеней по данным офисного измерения артериального давления (АД);
- ✓ отсутствие ранее проводимой антигипертензивной

терапии или прекращение приема препаратов не менее чем за 2 месяца до включения в исследование; согласие больного на участие в исследовании.

Критериями не включения в исследование были:

- ⇨ наличие симптоматической АГ;
- ⇨ пациенты с тяжелым течением АГ, диастолическое АД (ДАД) в покое >110 мм рт.ст.;
- ⇨ больные с осложненным течением АГ, тяжелой сопутствующей патологией, требующие дополнительной специальной терапии, влияющей на фармакокинетику исследуемых препаратов;
- ⇨ больные с нарушением функции почек и печени;
- ⇨ беременные, больные, страдающие алкоголизмом и психическими заболеваниями.

Одновременно существовали критерии исключения больных из исследования:

- ⇨ отказ больного от продолжения лечения и наблюдения;
- ⇨ несоблюдение пациентом режима приема препаратов;
- ⇨ необходимость назначения комбинированной терапии в связи с недостаточной эффективностью монотерапии через 1 месяц от начала.

Больные были рандомизированы по принципу 1 к 1 на 2 группы: 23 пациента в группу, получавшую в дальнейшем лечение бисопрололом (Конкор®, Никомед, Норвегия) в дозе 5–10 мг/сут и 22 больных — в группу, лечившихся небивололом (Небилет®, Берлин-Хеми, АГ, Германия, Группа Менарини) в дозе 5–10 мг/сут.

Критерии оценки антигипертензивной эффективности: эффект рассматривали как положительный при снижении АД $<140/90$ мм рт.ст., либо снижение систолического АД (САД) более, чем на 20 мм рт.ст., а ДАД более чем на 10 мм рт.ст.

Больные проходили полное общепринятое клинико-лабораторное обследование до начала лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

АД измеряли аускультативным методом по Н. Короткову, частоту сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали по электрокардиограмме (ЭКГ), которую регистрировали в 12 стандартных отведениях (Hewlett Packard, США).

При суточном мониторинге АД (СМАД) использовали приборы АВРМ-04, Meditech, Венгрия. СМАД выполняли в будние дни в течение 24–26 часов с интервалом днем — 15 мин и ночью — 30 мин. Все пациенты вели индивидуальный дневник самочувствия, физической и умственной активности, времени и качества сна. Анализировали средние значения САД и ДАД в течение суток (САД_{ср}, ДАД_{ср}), дня и ночи (САД_д и ДАД_д, САД_н и ДАД_н); максимальные и минимальные значения АД; вариабельность АД (VarAD), как стандартное отклонение от среднего значения АД; степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ); показатели нагрузки давлением, такие как гипертонические индексы времени (ИВ) и площади (ИП) для САД и ДАД за различные периоды суток. Величину утреннего подъема (УП) САД и ДАД оценивали как разность между их максимальным и минимальным значением за период от 4 до 10 часов утра. Скорость УП САД и ДАД рассчитывали по формуле: $[\text{САД}_{\text{max}} (\text{ДАД}_{\text{max}}) - \text{САД}_{\text{min}} (\text{ДАД}_{\text{min}})] / [t_{\text{max}} -$

$t_{\min}$]. За нормативные значения параметров взяты данные, приведенные в работах [1,2].

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «Acuson 128x P10» США по величине конечно-диастолического (КДО) и систолического (КСО) объемов левого желудочка (ЛЖ), толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ, массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), ударного объема (УО) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Для того чтобы нивелировать различия, связанные с ростом и весом больных, все параметры приводили к величине поверхности тела и вычисляли индексы КДО и КСО (КДИ и КСИ), ударный индекс (УИ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Массу миокарда рассчитывали по формуле Devereux RB, et al. 1977 [3]: $\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot ((\text{КДР} + \text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд})^3 - 13,6)$, где 1,04 — коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖПд — ТМЖП в диастолу, ТЗСд — ТЗС ЛЖ в диастолу. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимали увеличение ИММЛЖ у женщин $>110 \text{ г/м}^2$ и у мужчин $>120 \text{ г/м}^2$ [4].

Диастолическую функцию сердца изучали, используя доплерографию по максимальной скорости раннего диастолического наполнения (пик Е, м/с); максимальной скорости предсердного диастолического наполнения (пик А, м/с); их отношению (Е/А); времени замедления раннего наполнения (D-time, мс) ЛЖ, времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT).

Для исследования структурно-функционального состояния периферических артерий применяли метод дуплексного сканирования (линейный датчик 7 МГц с фазированной решеткой) ультразвуковой системы «ACUSON 128 XP10», в положении пациента лежа в покое. Оценивали линейную скорость кровотока (ЛСК), диаметр сосуда (Д) и толщину комплекса интима-медиа (ТИМ), рассчитывали отношение ТИМ/Д [5]. Измерения в сонных артериях производили на 1-2 см ниже области бифуркации [5-7]. Определяли эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую релаксацию сосудов, соответственно, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином [8,9].

Вариабельность ритма сердца (ВРС) изучали, анализируя записи 5-минутных участков ЭКГ на микрокардиоанализаторе «Электроника МКА-02 с использованием пакета программ “HVR-W3” (МЕДАСС, Москва) утром в состоянии покоя через 15 минут после нахождения в положении лежа, и при выполнении активной 10-минутной ортостатической пробы (АОП). Из анализа исключали запись переходного нестационарного участка в виде первых 50-100 кардиоциклов в момент перехода пациента в вертикальное положение.

Анализировали параметры: SDNN (мс) — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R; rMSSD (мс) — среднеквадратичное (root-mean-square) различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, отражающий активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; pNN50 (%) — доля соседних синусовых интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс, полученных за весь период записи — показатель преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим. Изучали спектральные характеристики — мощность спектра: высокочастотного компонента вариабельности (HF), отражающий относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции; низкочастотного (LF), отражающего относительный уровень активности вазомоторного центра;

очень низкочастотного компонента (VLF) — относительный уровень активности симпатического звена регуляции. Вычисляли в процентах относительное значение — HF%, LF%, VLF% от суммарной мощности (Total Power — TP) во всех диапазонах. При этом TP определяется как сумма мощностей в диапазонах HF, LF и VLF в мс^2 ; определяли индекс вазосимпатического взаимодействия LF/HF, характеризующий относительную активность подкоркового симпатического нервного центра.

При статистической обработке результатов использовался пакет программ STATISTICA 5.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$ или в виде значений медианы, верхнего и нижнего квартиля. Разница показателей в двух группах оценивалась по критерию t Стьюдента либо непараметрическим U-тестом Манн-Уитни, χ^2 . Достоверность различий параметров при АОП, на фоне лечения устанавливалась с помощью метода Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы больных по своим демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам практически не различались между собой (таблица 1). Положительный антигипертензивный эффект к 6 месяцу лечения достигнут у одинакового числа больных — у 54%, леченных бисопрололом, и у 55%, принимавших небиволол. Степень выраженности антигипертензивного эффекта по данным офисного измерения АД в обеих группах пациентов была практически одинаковой и высоко достоверной. К 6 месяцу терапии в обеих группах САД снижалось в среднем на 17% и ДАД — на 16%.

По результатам СМАД в обеих группах пациентов наблюдалось одинаковой степени достоверное снижение САД и ДАД в среднем за сутки (около 7-8%), в дневные и ночные часы. Достоверно снижалась и ВарАД в разные периоды суток, при этом различия в выраженности этого эффекта между ББ отсутствовали.

Известно, что скорость и величина УП АД могут служить предикторами неблагоприятных исходов; большая частота сосудистых катастроф происходит в ранние утренние часы [10]. В связи с этим важно, что в обеих группах уже к 3 месяцу терапии наблюдались достоверные снижения скорости и величины УП АД, однако в группе пациентов, принимавших небиволол, снижение скорости УП АД было достоверно более выраженным (рисунок 1).

В обеих группах лечения достоверно, примерно вдвое, уменьшались гипертонические нагрузочные индексы: ИП и ИВ САД и ДАД. Это имеет принципиальное значение, т.к. величины нагрузочных индексов рассматриваются, как основные предикторы различных осложне-

Клинико-демографическая характеристика пациентов и результаты лечения бисопрололом и небивололом

Признаки	Группа Конкора®	Группа Небилета®
Средний возраст, лет	41,3±14,6	48,2±12
Длительность АГ, г	7±5,8	5,8±4,6
ИМТ, кг/м ²	29,5±4,8	28,6±3,4
САД, мм рт.ст.	154,1±13,5	154,1±12,1
ДАД, мм рт.ст.	96,3±6,1	96,4±5,8
ЧСС, уд/мин.	67,6±9,0	71,9±6,6
Среднесуточные показатели СМАД		
САД, мм рт.ст.	138,6±6,2	140,8±9,0
ДАД, мм рт.ст.	83,6±5,1	81,9±5,5
ИБСАД (%)	61,8±16,8	63,6±19,2
ИВДАД (%)	38,6±19,3	29,8±19,2
ИПСАД, мм рт.ст. • ч (24)	214,0±107,0	242,9±179,1
ИПДАД, мм рт.ст. • ч (24)	80,9±57,7	61,9±45,2
Скорость и время УП САД	18,6±5,3/56,6±11,4	20,6±8,7/52,3±11,9
Скорость и время УП ДАД	18,2±15,7/46,8±9,7	16,9±7,4/38,1±9,6*
ТМЖП	1,10±0,15	1,15±0,18
ТЗС ЛЖ	1,06±0,13	1,06±0,13
ИММЛЖ	118,24±19,46	122,8±25,8
ФВ ЛЖ	63,84±6,37	64,74±6,25
Peak E, м/с	0,63±0,20	0,53±0,13
Peak A, м/с	0,59±0,13	0,62±0,11
E/A	1,11±0,40	0,89±0,30
IVRT	90,1±26,1	100,7±13,3
D-time	181,37±23,9	196,7±21,6
Сонная артерия		
ТИМ, мм	0,65±0,1	0,66±0,1
Д, мм	5,49±0,7	5,34±0,5
ЛСК, м • с ⁻¹	0,7±0,1	0,7±0,2
Плечевая артерия, покой		
ТИМ, мм	0,33±0,6	0,32±0,06
Д, мм	3,5±0,5	3,4±0,5
ТИМ/Д	0,095±0,02	0,096±0,02
ЛСК, м • с ⁻¹	0,6±0,14	0,5±0,12
Проба с реактивной гиперемией		
Д, 30 с	3,7±0,5 (6,97%)	3,6±0,5 (5,95%)
ЛСК, м • с ⁻¹	0,78±0,17 (30,6%)	0,72±0,16 (39,7%)
Проба с нитроглицерином (3 минута)		
Д, мм	3,86±0,48 (12,04%)	3,92±0,5 (13,3%)
ЛСК	0,6±0,13 (11,7%)	0,55±0,1 (14,7%)
Биохимические показатели		
ОХС, ммоль/л	6,0±1,0	6,7±1,8
ТГ, ммоль/л	1,8±0,8	1,6±0,7
ЛНП, ммоль/л	3,8±1,1	4,4±1,5
ЛВП, ммоль/л	1,6±0,7	1,8±0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,6	5,7±0,6
К ⁺ , ммоль/л	4,8±0,5	4,5±0,5
Мочевая кислота,	383,5±111,6	326,9±66,8

Примечание: * – наличие достоверного ($p<0,05$) различия между группами. В скобках указан % прироста показателя при соответствующей пробе. ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности.

ний АГ, включая раннее развитие гипертрофии миокарда и сосудистой стенки [10,11].

ГЛЖ сама по себе является не только специфичным поражением сердца при АГ, но и независимым фактором риска (ФР) развития инфаркта миокарда (ИМ), нарушений ритма, сердечной недостаточности (СН) и внезапной смерти (ВС) [12,13], даже у пациентов с непораженными коронарными артериями [14]. Следует отметить, что 56% обследованных лиц имели по данным ЭхоКГ ГЛЖ, несмотря на незначительные повышение АД и длительность заболевания, в среднем до 10 лет (таблица 1). Способность антигипертензивной терапии уменьшить ММЛЖ может существенно улучшать прогноз у больных

АГ [15]. По результатам большинства исследований ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальция (АК) имеют преимущества в способности уменьшать ММЛЖ по сравнению с другими группами препаратов [15-17]. В последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что и другие группы препаратов обладают подобными эффектами, в частности, антагонисты к рецептору ангиотензина II (АРА) [18], при этом указывают, что по выраженности эффекта они существенно превосходят ББ. Вообще по поводу способности ББ вызывать регресс ГЛЖ существуют весьма разноречивые мнения, что связано, по-видимому, с существенными раз-

личиями в их фармакологических свойствах. В основном, отрицательные результаты были получены в исследованиях, проведенных с гидрофильным атенололом [16,18,19]. Одновременно в работах, где использовали ультраселективный ББ бисопролол получено достоверное снижение увеличенного ИММЛЖ [20], причем в той же степени, как при лечении эналаприлом [21] и медленно высвобождающимся верапамилом [22]. Существуют данные, что небиволол уменьшает ГЛЖ у женщин с постменопаузальной АГ [23]. Считают, что любая антигипертензивная терапия приводит к регрессу увеличенной ММЛЖ, но для заметного эффекта у разных классов препаратов требуется различное время. Используя результаты мета-анализа, проведенного Matos, et al. 2002 [24], был произведен расчет, свидетельствующий, что для уменьшения ММЛЖ на 50% при монотерапии диуретиками требуется 254,3 недели, для ББ – 308,8 недель, АК – 135,3 и иАПФ – 124,3 недели.

В этом исследовании установлены существенные различия в скорости и выраженности действия исследованных препаратов. В группе пациентов, получавших небиволол, уже к 3 месяцу терапии происходило достоверное уменьшение ИММЛЖ с $122,8 \pm 25,8$ до $118 \pm 23,3$ г/м², т.е. -3,7%, за счет достоверного уменьшения ТМЖП и ТЗС. Следует отметить, что степень уменьшения ИММЛЖ к 6 месяцу терапии, $113,5 \pm 22$ г/м², по сравнению с 3 месяцем была достоверно более выраженной и составила в среднем -7,1%. Под влиянием терапии бисопрололом лишь к 6 месяцу терапии получено достоверное уменьшение ИММЛЖ с $118,2 \pm 19,5$ г/м² до $110,7 \pm 17,3$ г/м², в среднем -5,7%, преимущественно за счет уменьшения

ТМЖП. На фоне лечения ББ изменения объемов ЛЖ, ФВ не происходило.

Не только ГЛЖ и степень ее развития, но и изменения формы и геометрии ЛЖ ассоциируются с различным риском сердечно-сосудистых осложнений. Концентрическое ремоделирование ЛЖ с нормальной ММЛЖ, независимо от наличия обычных ФР, является важным предиктором увеличения сердечно-сосудистой смертности у больных АГ [15]. По данным 10-летнего наблюдения [25] распространение сердечно-сосудистых осложнений составило при концентрической гипертрофии – 30%, при эксцентрической гипертрофии – 25%, при концентрическом ремоделировании – 15%, и только 9% у больных АГ с нормальной ММЛЖ. По данным большинства исследований риск развития сердечно-сосудистых осложнений при концентрической гипертрофии, когда ММЛЖ наибольшая, высок, оценивается как средний – при эксцентрической ГЛЖ, и относительно низкий – при концентрическом ремоделировании или нормальной геометрии ЛЖ.

При оценке влияния ББ на геометрию ЛЖ (рисунок 2) отмечено, что в обеих группах больных практически вдвое увеличивается число больных, имеющих нормальные размеры сердца; на фоне лечения бисопрололом это происходило за счет уменьшения числа больных с концентрическим ремоделированием и эксцентрической гипертрофией, а на фоне лечения небивололом существенно уменьшалось число больных с концентрической ГЛЖ.

Положительная динамика структурных показателей улучшала функциональные свойства сердца. Исходно в обеих группах 2/3 больных имели диастолическую дисфункцию по I

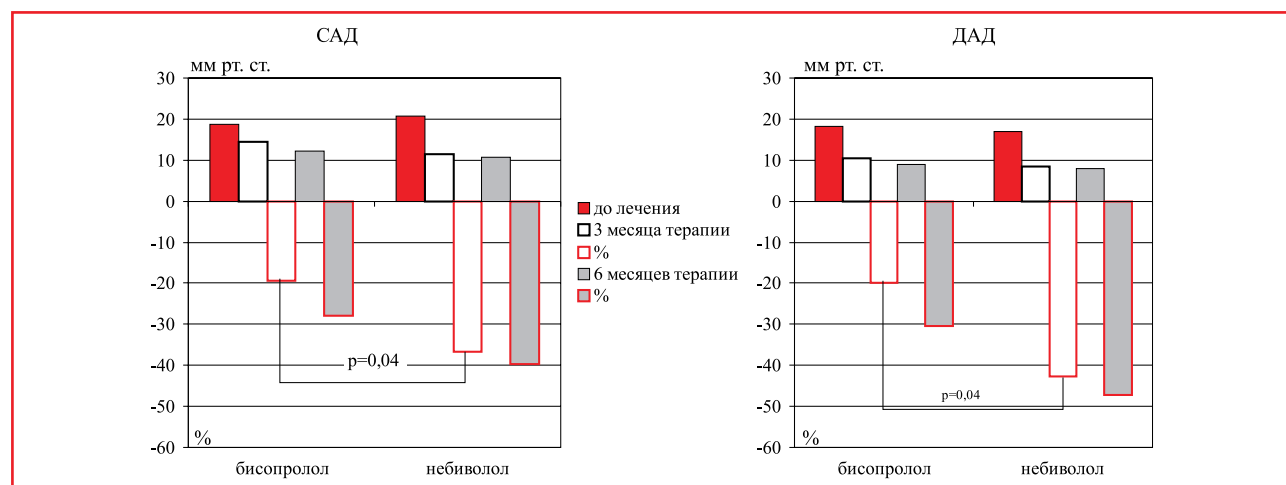
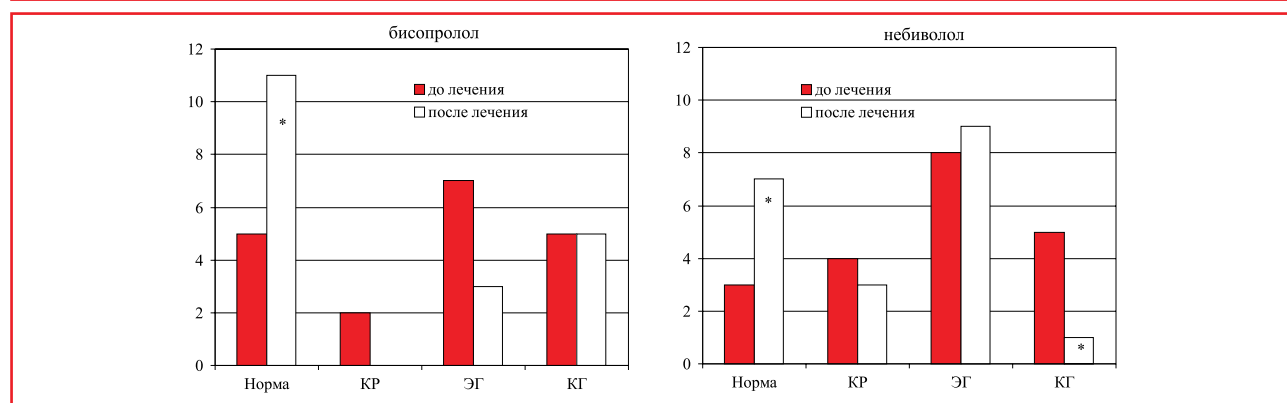


Рис. 1 Влияние Конкора® и Небилета® на скорость УП АД.



Примечание: * — наличие достоверных различий по сравнению с данными до лечения, КР — концентрическое ремоделирование, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия, КГ — концентрическая гипертрофия.

Рис. 2 Влияние терапии ББ на геометрию ЛЖ у больных АГ.

— рестриктивному типу. В отличие от больных, получавших бисопролол, у пациентов на фоне лечения небивололом имело место достоверное улучшение показателей диастолической функции сердца, что нашло отражение в достоверном увеличении соотношения пик Е/пик А с $0,89 \pm 0,30$ до $1,09 \pm 0,25$ за счет достоверного уменьшения пика А с $0,62 \pm 0,11$ до $0,52 \pm 0,07$ м/с, уменьшении IVRT со $100,7 \pm 13,3$ до $88,95 \pm 15,8$ и D-time со $196,7 \pm 21,63$ до $183,4 \pm 18,3$ с. Достоверно снизилось и число больных с диастолической дисфункцией сердца, которая, по мнению большинства исследователей, служит первым признаком поражения сердца при АГ [18].

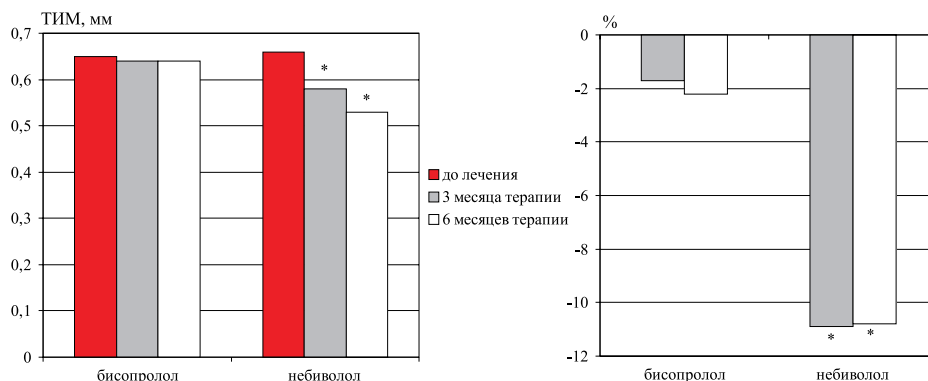
Органопротективные свойства небиволола особенно отчетливо проявились при изучении влияния препарата на структуру и функцию сосудов. Отмечено, что ТИМ в сонной и плечевой артериях уменьшилась при назначении небиволола и существенно не менялась при лечении бисопрололом (рисунок 3). Одновременно отмечено повышение степени дилатации плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией на фоне лечения небивололом и отсутствие достоверных перемен при назначении бисопролола (рисунок 3). Можно предположить, что эти положительные эффекты на структуру и функцию сосудов обусловлены возможностью небиволола увеличивать стимулированную и базальную выработку NO эндотелием [26], улучшать вазодилатирующие свойства артерий и уменьшать степень их структурных изменений. Подобные эффекты отсутствуют у других препаратов этого класса [27]. В настоящее время нет сведений о том, насколько изменения эндотелий-зависимой релаксации или в структуре плечевой ар-

терии могут повлиять на прогноз заболевания у больных АГ. В ходе проспективных исследований было установлено, что увеличение ТИМ сонных артерий является неблагоприятным прогностическим признаком развития кардио- и цереброваскулярных осложнений. Увеличение ТИМ, по данным Роттердамского исследования, в диапазоне нормальных значений от 0,75 до 0,91 мм сопровождается ростом относительного риска развития первого МИ в 4,8 раза, независимо от наличия или отсутствия других ФР.

Известно, что сниженная ВРС является фактором, неблагоприятно влияющим на прогноз у пациентов с ИБС, недостаточностью кровообращения. У больных АГ ВРС обычно снижена.

Лечение, проведенное в обеих группах, улучшало ВРС. Впервые проанализировано влияние лекарственной терапии на ВРС в зависимости от ее исходных характеристик. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от преобладания тонуса симпатического или парасимпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС). Это разделение было произведено на основании величины LF/HF. У пациентов, которых условно можно отнести к лицам с гиперсимпатотонией, при LF/HF > 1,5 оба препарата оказывали положительный эффект. В положении лежа и стоя у пациентов происходило снижение параметров, характеризующих симпатическую составляющую при повышении исходно сниженной общей ВРС (рисунок 4).

У больных с преобладанием тонуса парасимпатического звена при LF/HF < 1,5 небиволол оказывал положительный эффект в положении лежа и стоя, а бисопролол достоверно снижал ВРС и общую мощность спектра в положении лежа и при АОП (рисунок 5).



Примечание: * — наличие достоверного различия по сравнению с показателями до лечения или по сравнению с показателями в группе Конкора® с группой Небилета®.

Рис. 3 Влияние Конкора® и Небилета® на ТИМ сонной артерии.

При оценке биохимических показателей крови в группе пациентов, лечившихся небивололом, достоверно снижался уровень ТГ крови с $1,6 \pm 0,7$ до $1,2 \pm 0,6^{**}$ ммоль/л. Это согласуется с данными, опубликованными Von Fallois J, et al. 2001 [28] о том, что одним из наиболее важных свойств небиволола является его способность улучшать обмен веществ, в частности у больных СД. По данным, полученным в этом исследовании, содержание ТГ при лечении небивололом снижается на 18%, ОХС — на 9%, глюкозы — на 16%. Существуют более скромные оценки того, что небиволол, как и нифедипин не нарушает липидный профиль [29].

Назначение ультраселективного бисопролола вызвало достоверное увеличение уровня тощачной глюкозы с $5,3 \pm 0,6$ до $6,0 \pm 0,6^{**}$ ммоль/л), при этом не было зарегистрировано ни одного нового случая развития СД.

Выводы

1. У пациентов с I-II степенями повышения АД антигипертензивный эффект Конкора® и Небилета® по данным офисного измерения АД и СМАД выражен одинаково. Однако при терапии Небилетом® происходит выраженное и более раннее снижение скорости утреннего подъема АД.

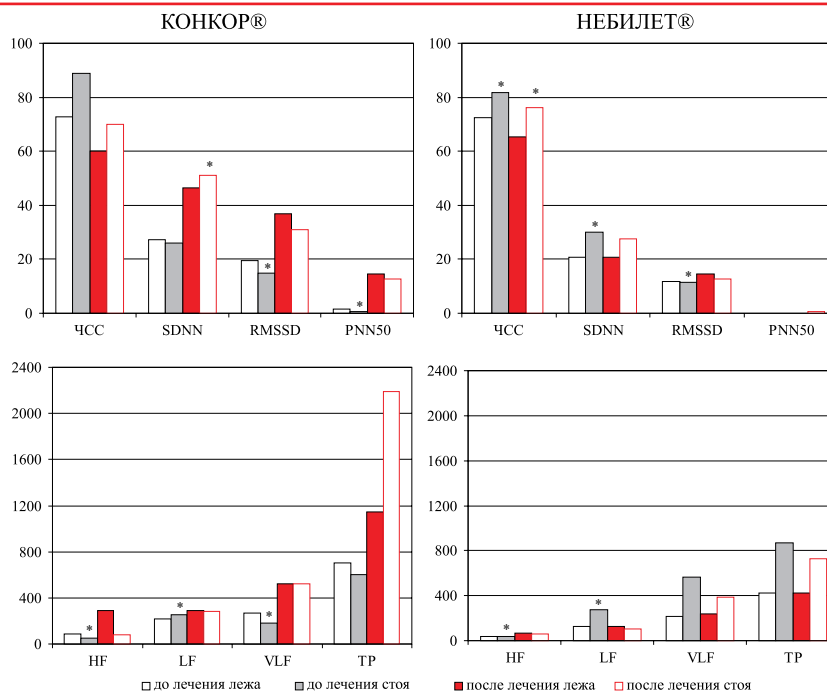


Рис. 4 Влияние Конкора® и Небилета® на ВРС у больных с повышенным тономус симпатического звена вегетативной регуляции.

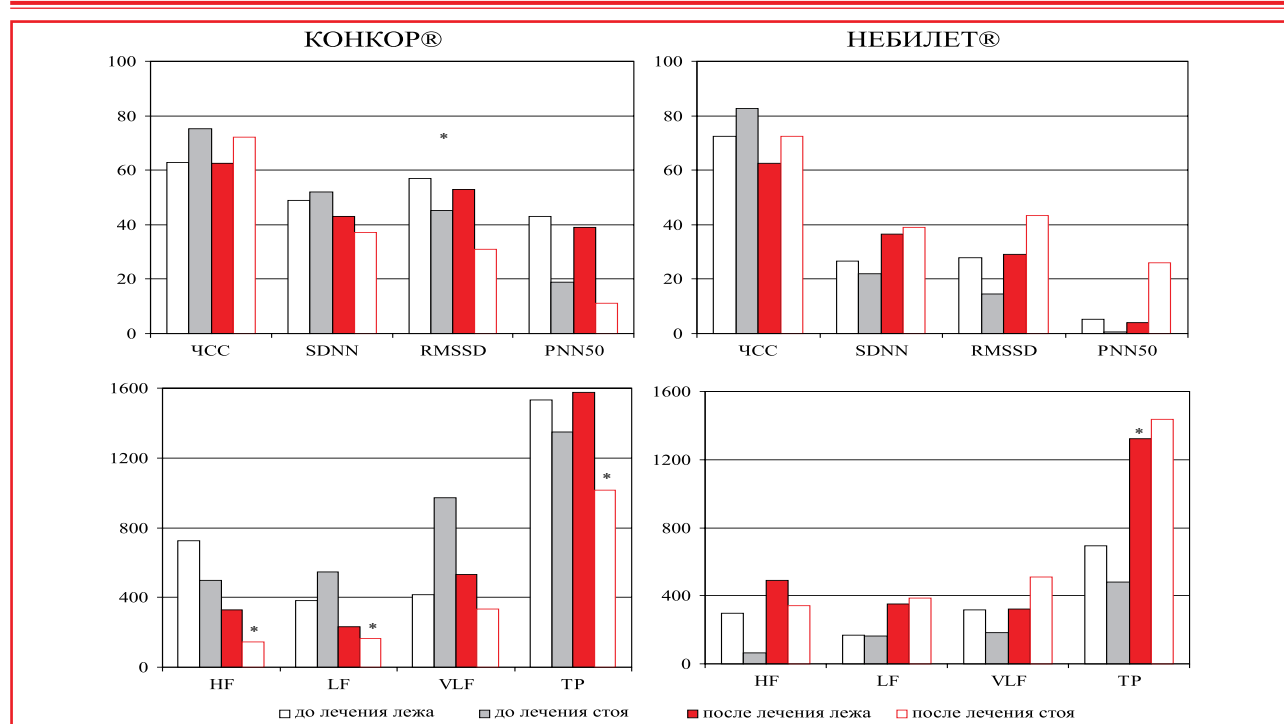


Рис. 5 Влияние Конкора® и Небилета® на ВРС у больных с повышенным тономус парасимпатического отдела ВНС.

2. Органопротективное действие небиволола: уменьшение ГЛЖ, ТИМ периферических сосудов и эндотелиальной дисфункции, проявляется в более ранние сроки лечения и достоверно более выражено, чем у бисопролола.
3. Небилет® оказывает положительное влияние на ВРС у пациентов с АГ вне зависимости от исходного тонуса ВНС. Конкор®

у пациентов с исходно повышенным тономус парасимпатического отдела ВНС может снижать ВРС особенно при вертикальном положении больного.

4. Небилет® уменьшает содержание ТГ в крови, а Конкор® увеличивает уровень тощакковой глюкозы у пациентов с АГ.

Литература

1. O'Brien ET, Atkins N, O'Malley K. Defining normal ambulatory blood pressure. Am J Hypertens 1994; 12: 201-6.
2. Staessen J, O'Brien ET, Amery AK. Ambulatory blood pressure in normotensive subjects: results from international database. Am J Hypertens 1994; 12: 1-2.
3. Devereux RB, Reichek N. Echocardiography determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55: 613-8.
4. Митьков В.В., Сандрикова В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Москва «Видар» 1998; 5: 57-9.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 1 издание. Москва «Реальное время» 1999; 288с.
6. Tang R, Hennig M, Thomasson B, et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on atherosclerosis (ELSA). J Hypertension 2000; 18: 197-201.
7. Wendelad I, Gustavsson T, Suurcula M, et al. Ultrasound measurement of wall thickness in carotid artery: fundamental principles and description of computerized analysis system. Clin Physiol 1991; 11: 565-77.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 2002; 340: 1111-5.
9. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение Кардиология 1998; 9: 68-80.
10. White WB, Schulman P, Dey HM, McCabe EJ. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patient with hypertension. JAMA 1989; 261: 873.
11. London GM, Guerin A. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. J Hypertens 1999; Suppl 17: 3-6.
12. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114: 345-53.
13. Palmieri V, Wachtell K, Gerdts E, et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patient with systemic hypertension: The LIFE Study. Am Heart J 2001; 141: 789-91.

14. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, et al. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patient with or without coronary artery disease Ann Intern Med 1992; 117: 831-6.
15. Verdecchia P, Schillaci G, Borgoni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of left ventricular in hypertensive patients with normal left ventricular mass. JACC 1995; 25: 871-8.
16. Phillips RA, Diamond JA. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Echocardiography - Noninvasive Techniques for Evaluation of the Hypertensive Patient. Progress in Cardiovasc Dis 1999; 41: 397-440.
17. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palu C, on behalf of the RACE Study group. ACE inhibitor ramipril is more affective than beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) Study. J Hypertens 1995; 13: 1325-35.
18. Lindholm LH, Ibsen H, Dahluf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004-10.
19. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, et al. for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effect on single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild and moderate hypertension: Comparision of six antihypertensive agents. Circulation 1997; 95: 2007-14.
20. deTeresa E, Gonzalez M, Camacho-Vazquez C, Tabuenca MJ. Effects of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8: 837-43.
21. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dallochio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl. 5): 145-50.
22. Gosse P, Gressin V, Clerson P, et al. Comparison of bisoprolol and verapamil in hypertension: influence on left ventricular mass and function - a pilot study. Therapie 1999; 54: 217-22.
23. Барт Б.Я., Беневская В.Ф., Бувальцев В.И., Бороненков Г.М. Использование небиволола при лечении гипертонии у женщин в постменопаузе. Кардиология 2002; 42(8): 20-4.
24. Matos L, Lengary MM. DRIVE50, a new parameter to characterize regression rate of left ventricular hypertrophy. JACC 2002; 39(Suppl. B): 163B.
25. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114: 345-53.
26. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. JPET 1995; 274: 1067-71.
27. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. Circulation 2001; 104: 511-4.
28. Von Fallois J, Faulhaber HD. Nebivolol, a beta blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study. Schweiz Rundsch Med Prax 2001; 90: 435-41.
29. Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 4: 339-44.

Поступила 21/07-2004