

щим числом пациентов более 190 тыс., не было выявлено различий по влиянию β -АБ и ИАПФ или АК на вероятность осложнений АГ как у пожилых пациентов (старше 65 лет), так и у больных более молодого возраста [22].

Таким образом, в данной клинической ситуации у пациентки с АГ 3-й степени и высоким риском ССО с наличием метаболических нарушений в виде ожирения, гиперхолестеринемии с атерогенной дислипидемией, гипертриглицеридемии назначение фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином (Конкор АМ) приведет к нормализации АД и улучшит метаболические показатели, что в целом будет способствовать снижению ССО.

Литература

1. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэйг Ф.Г., Форд Й. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013; 8: 4–12.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
4. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organisation 2009; ISBN 978 92 4 156387 1.
5. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. American Heart Association. AHA Scientific Statement. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672–93.
6. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Cons. Med. 2008; 6 (10): 5–16.
7. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003; 158.
8. Стрюк Р.И., Голикова А.А., Брыткова Я.В., Абдуразакова А.М. Вегетативный статус у женщин с гипертонической болезнью в перименопаузе. Кардиология. 2012; 7 (52): 36–41.

9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–26.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J; doi:10.1093/eurheartj/ehi151 (in press).
11. Schulman IH, Raij L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. Am J Nephrol 2006; 26: 170–80.
12. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122 (3): 290–300.
13. Mancia G, Grassi. Combination treatment of hypertension. High Blood Pressure 1994; 5: 5–7.
14. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
15. Fleckenstein A, Tritthard H, Fleckenstein B et al. Pflugers Arch Physiol 1969; 307: 25.
16. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP et al. Am J Hypertens 2004; 17 (9): 817–22.
17. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102: 1503–10.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–26.
19. Деев А.Д., Оганов Р.Г., Константинов В.В. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005; 10: 45–50.
20. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Некрасова Н.И. Бисопролол – высокоселективный β -адреноблокатор: клиническая фармакология и опыт при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Cons. Med. 2009; 10 (11): 138–43.
21. Jabour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized cross-over trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55 (17): 1780–7.
22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336: 1121–3.

Терапия артериальной гипертензии у больных с нарушением углеводного и липидного обмена, с андрогенным дефицитом

А.И.Мартынов, Е.В.Акатова, И.В.Урлаева, О.П.Николин

Кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Несмотря на достижения современной медицины, артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации, как и во всем мире, остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, с которым приходится сталкиваться практикующим врачам. Согласно данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, распространенность АГ среди взрослого населения в нашей стране достигает 40%. По данным Global Burden of Disease study (исследование глобальной тяжести болезней), проводимого Всемирной организацией здравоохранения, неадекватный контроль артериального давления (АД) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Этот факт обуславливает чрезвычайную важность оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов, а поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств остаются актуальными проблемами для практикующего врача.

Сегодня в арсенале врача имеется широкий выбор эффективных фармакологических средств для лечения АГ. Однако, несмотря на это, контроль над уровнем АД часто остается неадекватным, и число людей с неконтролируемым АД постоянно увеличивается. В России антигипертензивные препараты (АГП) принимают 59,4% больных АГ, однако эффективно лечатся лишь 21,5% пациентов. Неадекватное снижение АД является проблемой всех пациентов с АГ, но особую значимость приобретает оно у людей с высоким риском развития осложнений.

На прогноз для больных АГ часто влияет множество дополнительных факторов и сопутствующих метаболических нарушений, включая сахарный диабет (СД), дислипидемию, метаболический синдром (МС) и др. Наличие разных вариантов нарушений углеводного обмена, сопутствующие МС и СД существенно повышают риск развития повреждений органов-мишеней, приводя к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов.

МС как фактор риска сердечно-сосудистых событий

По системе стратификации риска наряду с традиционными факторами риска и признаками субклинического поражения органов-мишеней в отдельную категорию выделяют МС, поскольку доказано, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами, не имеющими такового. У пациентов с АГ и МС сердечно-сосудистый риск всегда оценивается как высокий или очень высокий.

В настоящее время практически каждый четвертый житель планеты имеет избыточную массу тела или ожирение. Прогноз неутешителен. Ученые ожидают, что уже к 2025 г. от ожирения будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. Ожирение тесно связано с повышенным риском развития СД типа 2 (СД 2), сердечно-сосудистых заболеваний, на что ученые обратили свое внимание еще во второй половине XX в. Комплекс метаболических и гормональных нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия, известен в литературе как МС. В индустриально развитых странах среди населения старше 30 лет распространенность МС составляет, по данным разных авторов, 10–20%. Это заболевание чаще встречается у мужчин, у женщин частота его возрастает в периоде постменопаузы. Клиническая значимость МС заключается в том, что наличие его в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза. При МС также очень высок риск развития СД 2 (инсулинонезависимого). Рецепторы периферических тканей теряют чувствительность к инсулину. В результате клетки организма «голодают», а общее содержание глюкозы в крови повышается. В ответ клетки поджелудочной железы начинают синтезировать все новые и новые порции инсулина, который, накапливаясь в крови, стимулирует симпатическое звено центральной нервной системы и способствует формированию АГ. Также он увеличивает синтез катехоламинов, которые в избыточном количестве приводят к износу сердечной мышцы. Основными компонентами МС являются АГ, ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена. Прогностическое значение МС определяется мощным влиянием многочисленных факторов кардиоваскулярного риска, коррекция которых является важным направлением лечебно-профилактических мероприятий. Коррекция уровня АД при МС должна проводиться параллельно с тщательным контролем уровня глюкозы плазмы, общего холестерина, массы тела и других факторов риска. Основными симптомами, сопровождающими развитие МС, являются абдоминально-висцеральное ожирение, ИР и гиперинсулинемия, дислипидемия, АГ, СД 2, раннее развитие атеросклероза, нарушение гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, гиперандрогения.

Основной целью лечения больных с МС является максимальное снижение общего риска развития кардиоваскулярных осложнений и смертности. Этого можно достичь, решив следующие задачи:

- коррекция массы тела;
- влияние на ИР;
- нормализация уровня АД;
- восстановление углеводного и жирового обмена.

Диетотерапия занимает одно из ведущих мест в терапии МС. Ее основные принципы основаны на ограничении суточного количества потребляемых калорий. Важное место в лекарственной терапии МС занимают препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину, гиполлипидемические и антигипертензивные средства. Особое внимание должно уделяться рациональной антигипертензивной терапии. С целью коррекции АГ при МС используются ингиби-

торы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (дигидропиридиновые, недигидропиридиновые), агонисты имидазолиновых рецепторов.

Роль в патогенезе АГ при МС повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) диктует необходимость применения β-АБ у данной категории пациентов. Неселективные β-АБ неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Кроме того, многие селективные β-АБ утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется и в отношении β₂-адренорецепторов. Такие β-АБ способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя β-адренорецепторы поджелудочной железы и таким образом тормозя высвобождение инсулина. Неблагоприятно влияя на липидный обмен, неселективные β-АБ приводят к развитию дислипидемии.

В последние годы были созданы высокоселективные β-АБ, которые практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Такими препаратами в настоящее время являются небиволол, бисопролол, метопролол сукцинат в форме замедленного действия и некоторые другие.

Особое место среди β-АБ занимают **препараты с вазодилатирующим эффектом**. Важной особенностью небиволола (препарата Небилет®) является не только исключительно высокая β-селективность, но и влияние на продукцию оксида азота (NO), одного из основных эндогенных вазодилататоров, выработка которого снижена у данной категории пациентов. Выраженный вазодилатирующий эффект небиволола вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к улучшению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Этим обусловлено улучшение показателей углеводного и липидного обмена в виде достоверного снижения уровня глюкозы, общего холестерина и триглицеридов, что было продемонстрировано в многочисленных зарубежных и российских исследованиях с участием более 9 тыс. пациентов.

В плацебо-контролируемом исследовании SENIORS число новых случаев СД 2 в группе пациентов, принимавших небиволол, было меньше по сравнению с группой плацебо. Его назначение не требует длительного периода титрации дозы, так как 5 мг небиволола в сутки, по данным ряда клинических исследований, в большинстве случаев является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте старше 65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата должна составлять 2,5 мг/сут. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо.

Эректильная дисфункция, АГ и МС

Вопрос эректильной дисфункции (ЭД) также достаточно важен при выборе АГП. Факторы, вызывающие АГ, МС и ЭД, связаны между собой. Так, снижение уровня тестостерона является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Многочисленные корреляционные исследования не смогли прояснить, что является первичным – андрогенный дефицит или увеличение массы висцеральной жировой ткани. Проспективные исследования подтверждают, что андрогенный дефицит у мужчин является предиктором раз-

Таблица 1. Эффективность небиволола в сравнении с другими β-АБ

Исследование	Тип исследования	Режим (продолжительность, нед)	Число пациентов	Среднее АД сидя исходно, мм рт. ст.	Среднее АД сидя в конце исследования, мм рт. ст.	Уровень ответа
L.Van Nueten и соавт.	Двойное слепое рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (4)	119	167/89	151/89	59
		Атенолол 50 мг 1 раз в сутки	121	169/101	152/90,5	59
		Плацебо	124	169/102	163/97,5	29
I.Czuriga и соавт.	Двойное слепое рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (12)	138	153/99	132/83,3	90,6
		Бисопролол 5 мг 1 раз в сутки (12)	135	153/100	133/84	87,4
O.Uhlir и соавт.	Двойное слепое рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (12)	73	160/106	140/89	79,5
		Метопролол 100 мг 2 раза в сутки (12)	67	157/107	142/91	65,6

вития висцерального ожирения [1], а низкий уровень тестостерона имеет достоверную обратную связь с уровнем АД, тощачковой глюкозы, триглицеридов и индекса массы тела, а также положительно коррелирует с уровнем липопротеидов высокой плотности [2]. Пятилетнее исследование, проведенное в Швеции, выявило, что низкий уровень тестостерона у мужчин ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и риска развития СД 2 [1]. Одновременно с этим доказано, что тестостерон опосредованно стимулирует выработку NO [3].

Выяснение биологических механизмов является необходимым компонентом понимания связи между ЭД и МС. Предполагается, что поражение сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин является основным патофизиологическим механизмом развития ЭД при МС. Так как эрекция критически зависит от функции эндотелия сосудов кавернозных тел, то в результате эндотелиальной дисфункции может возникать ЭД. Таким образом, коррекция компонентов МС, в особенности АГ, должна проводиться с учетом влияния препарата на эндотелий и показатели углеводного и липидного обмена.

Кроме того, терапия АГ у мужчин может быть неэффективной из-за низкой комплаентности пациентов в результате нарушений сексуальной функции на фоне терапии. Практикующие врачи часто не уделяют должного внимания данной проблеме [4].

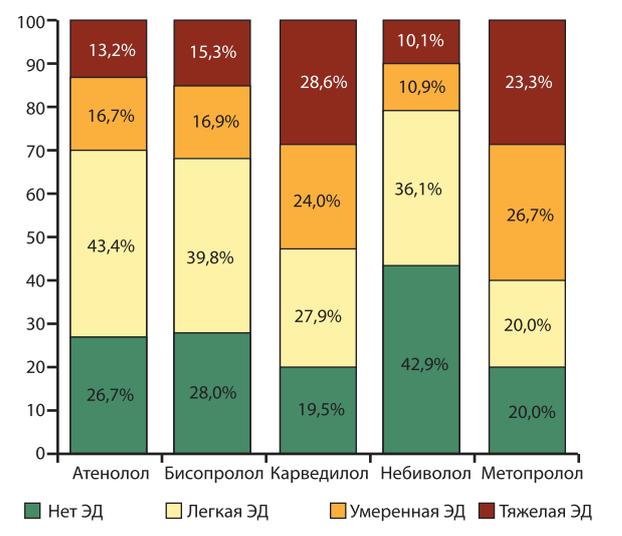
Необходимо учитывать тот факт, что до 40% нелеченых пациентов и до 60% пациентов с АГ на фоне лечения имеют нарушения сексуальной функции разной степени выраженности [5]. Препараты, применяемые в лечении мужчин с АГ и МС, должны дополнительно корректировать ЭД и уровень тестостерона.

Позитивное влияние на сексуальную функцию ИАПФ и БРА было продемонстрировано в российских и зарубежных исследованиях. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов препаратами 1-й линии коррекции АГ у лиц с МС, СД и ЭД обоснованно являются вышеуказанные группы препаратов, а также антагонисты кальция в сочетании с тиазидными диуретиками. Однако наличие при МС повышенной активности СНС ставит вопрос о необходимости применения β-АБ у данной категории пациентов [6]. АГ как компонент МС имеет специфические особенности. Они обусловлены влиянием гиперинсулинемии: нарушением транспорта ионов, активацией СНС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиленным синтезом свободных жирных кислот и дисфункцией эндотелия.

ЭД и применение β-АБ

В ряде исследований показано, что применение β-АБ I–II поколения, равно как и диуретиков, и препаратов

Распространенность ЭД разной степени тяжести в зависимости от принимаемого β-АБ.



центрального действия (таких как метилдопа, клонидин), сочетается с большей частотой развития половой дисфункции, в особенности у мужчин [7].

Известно, что неселективные β-АБ I поколения неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Другим нежелательным побочным эффектом терапии β-АБ I–II поколения является их способность вызывать прибавку массы тела. Данная особенность этой группы препаратов хорошо изучена. Кроме того, многие селективные β₁-АБ утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется и в отношении β₂-адренорецепторов. При блокаде β₂-адренорецепторов поджелудочной железы может происходить уменьшение высвобождения инсулина.

Однако появление высокоселективного β-АБ III поколения небиволола значительно расширило границы применения β-АБ за счет его благоприятных метаболических и сосудистых эффектов.

Небиволол (Небилет®) отличается от других β-АБ способностью оказывать самостоятельное сосудорасширяющее действие, которое не связано с β-блокирующей активностью препарата, а является результатом высвобождения эндотелийзависимого релаксирующего фактора. Механизм данного эффекта связан с тем, что небиволол, соединяясь с L-аргинином, способствует высвобождению NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Эта же особенность небиволола позволяет говорить о нем как об одном из приоритетных препаратов для лечения пациентов с АГ, имеющих СД и МС. Кроме того, его выраженный вазодилатирующий эффект, обусловленный

Таблица 2. Эффективность небиволола в сравнении с блокаторами кальциевых каналов

Исследование	Режим	Число пациентов	Среднее АД сидя исходно, мм рт. ст.	Среднее АД сидя в конце исследования, мм рт. ст.	Уровень ответа
L.Van Nueten и соавт.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки	211	159/104	146/92	70
	Нифедипин 20 мг 2 раза в сутки	209	160/105	145/94	67
A.Mazza и соавт.	Небиволол 2,5–5 мг 1 раз в сутки	81	163/100	140/84	88
	Бисопролол 5 мг 1 раз в сутки	87	164/101	139/85	86

Таблица 3. Эффективность небиволола по сравнению с ИАПФ и БРА

Исследование	Режим	Число пациентов	Среднее АД сидя исходно, мм рт. ст.	Среднее АД сидя в конце исследования, мм рт. ст.	Уровень ответа
L.Van Nueten и соавт.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки	208	162/104,6	147/92,3	70
	Эналаприл 10 мг 1 раз в сутки	211	163/105,5	151/95,6	55
E.Rosei и соавт.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки	35	159,3/101	132/82,1	94
	Лизиноприл 20 мг 1 раз в сутки	30	156,4/98,6	134/81,8	90
L.Van Bortel и соавт.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки	147	166/103	151/94,5	65,3
	Лозартан 50 мг 1 раз в сутки	151	165/102	147/94,5	58,3

стимуляцией NO-зависимой вазодилатации, приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и улучшению чувствительности периферических рецепторов к инсулину, что вызывает улучшение обменных процессов.

В настоящее время известны следующие механизмы влияния небиволола на функцию эндотелия [8–14]:

- увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS);
- замедление снижения NO супероксидными радикалами;
- активация β_3 -адренорецепторов микроциркуляторного русла опосредованно повышает уровень ионов кальция, необходимых для активации eNOS;
- взаимодействие с рецепторами к эстрадиолу, расположенными на эндотелиальных клетках, активация простагландинового пути за счет индукции PGI₂;
- стимуляция пуриновых рецепторов, ведущая к высвобождению NO из эпителия микрососудов почечных клубочков;
- устранение оксидативного стресса, повышение содержания адипонектина и снижение P-селектина.

Применение небиволола приводит к нормализации функции эндотелия и устранению окислительного стресса, при этом улучшается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается уровень глюкозы на 16%, инсулина – на 10–20%, ИР – на 18–20%.

Кроме того, в нескольких исследованиях отмечено положительное влияние на уровень андрогенов и эректильную функцию у пациентов, получающих небиволол. Небиволол, модулируя выработку NO эндотелием, приводит к мягкой вазодилатации периферических сосудов, в том числе сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин, что усиливает выработку андрогенов железами как напрямую, так и за счет активации гипоталамо-гипофизарной оси вследствие улучшения эректильной функции [15].

Небиволол не содержит в инструкции указаний на снижение эректильной функции и либидо, что уменьшает риск отказа мужчин от ежедневного приема данного препарата. Наличие гиперсимпатикотонии при МС и АГ требует оценить возможность применения в этой клинической ситуации нового высокоселективного β_1 -АБ III поколения, обладающего, помимо антигипертензивного, дополнительными независимыми плейотропными эффектами и способностью улучшать выработку NO.

В исследовании Nitric Oxide, Erectile Dysfunction and β -blocker Treatment (MR NOED) был использован перекрестный дизайн для сравнения нежелательных влия-

ний на сексуальную функцию при назначении небиволола и метопролола мужчинам с АГ с отсутствием в прошлом данных об ЭД [16]. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по уровню снижения АД. Однако влияние на сексуальную функцию различалось при ее оценке с помощью международного индекса ЭД – достоверной, валидной и широко используемой шкалы самооценки. Подшкала ЭД не выявила достоверных отличий от исходного уровня у пациентов, получавших лечение небивололом в 1-й период терапии. Аналогичные показатели были и для назначения небиволола во 2-й период. Напротив, было выявлено ухудшение эректильной функции по подшкале у пациентов, получавших метопролол в ходе 1 и 2-го периодов после перекрестной фазы [16].

Небиволол и другие β -АБ в терапии АГ

Антигипертензивная эффективность небиволола изучалась в ходе нескольких европейских исследований. L.Van Bortel и соавт. провели 8-недельное многоцентровое исследование, в ходе которого изучали эффективность 4- и 8-недельной терапии небивололом в дозе 5 мг/сут в отношении АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), качества жизни и профиля нежелательных явлений [17]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы. Группу 1 составили 40 пациентов, получавших небиволол 5 мг/сут в ходе первого двойного слепого 4-недельного периода лечения, после чего на следующие 4 нед им назначалось плацебо. Группу 2 составили 40 пациентов, получавших в первые 4 нед двойного слепого исследования плацебо, а затем – небиволол 5 мг/сут.

И наконец, группа 3 состояла из 32 пациентов, которым в ходе всех 8 нед назначался небиволол в дозе 5 мг/сут. Пациенты считались ответившими на терапию, если уровень их диастолического АД (ДАД) в двойном слепом периоде лечения составлял менее 90 мм рт. ст. или снижался не менее чем на 10%. На фоне лечения небивололом по сравнению с плацебо были выявлены достоверные различия в уровнях систолического АД и ДАД, а также ЧСС. Среднее АД лежа в ходе периода плацебо составило 161/98 мм рт. ст., в то время как среднее АД лежа на фоне лечения небивололом было 150/90 мм рт. ст. ЧСС также снижалась с 80 до 68 уд/мин в период активного лечения. Качество жизни, определяемое по опроснику Inventory of Subjective Health questionnaire, не различалось в период двойной слепой фазы плацебо и небиволола. Кроме того, не было статистически значимых различий по числу нежелательных явлений между плацебо и небивололом.

В исследованиях, проводившихся в Европе, небиволол сравнивали с другими АГП, включая другие β -АБ,

блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ, БРА и гидрохлортиазид (ГХТ).

В трех исследованиях, в которых небиволол сравнивали с β -АБ – ателололом, бисопрололом и метопрололом соответственно, было выявлено достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня АД по сравнению с исходным во всех группах активной терапии [18–20]. В табл. 1 суммированы ключевые позиции и уровни снижения АД по каждому из данных исследований.

Пациенты в группе небиволола в каждом из исследований имели меньшее число нежелательных явлений. Так, при сравнении небиволола с метопрололом их частота составила 23% против 36% соответственно [19].

Было проведено также исследование влияния разных β -АБ на ЭД (см. рисунок). Оказалось, что при развитии ЭД у пациентов, получавших ателолол, бисопролол и небиволол, примерно в 50% случаев она имела легкое течение. В то же время пациенты, лечившиеся карведилолом и метопрололом, получили наибольший процент умеренных и тяжелых ЭД.

В исследованиях, сравнивавших небиволол с блокаторами кальциевых каналов нифедипином и амлодипином, пациенты, получавшие небиволол, в двух клинических исследованиях имели достоверно более низкую ЧСС. Тем не менее общее число нежелательных явлений было достоверно выше в группах нифедипина и амлодипина по сравнению с небивололом [21, 22]. Доля пациентов, у которых были зафиксированы нежелательные явления в группе небиволола, по сравнению с таковой в группе нифедипина составила 39% против 56,5% соответственно (табл. 2) [22].

Небиволол сопоставлялся с двумя разными ИАПФ, а также с БРА лозартаном. Результаты данных исследований суммированы в табл. 3. При сопоставлении с эналаприлом в течение 12 нед лечения небиволол продемонстрировал более выраженный антигипертензивный эффект [23]. Напротив, через 12 нед терапии антигипертензивное действие небиволола было сопоставимо с таковым у лизиноприла и лозартана [24, 25].

Однако следует отметить, что в исследовании, сравнивавшем небиволол и лозартан, через 6 нед лечения при отсутствии достижения цифр ДАД < 90 мм рт. ст. к терапии добавлялся ГХТ в дозе 12,5 мг/сут. Достоверно большее число пациентов в группе лозартана не смогли достичь целевого уровня ДАД к 6-й неделе, и поэтому им к терапии был добавлен ГХТ. Дополнительная терапия ГХТ у большого числа пациентов в группе лозартана могла повлиять на итоговые сравнения лозартана и небиволола. Наконец, в исследовании небиволола и лозартана оценивалось самочувствие по шкале самооценки. Динамика общего самочувствия не различалась между двумя группами лечения [25].

Таким образом, небиволол является высокоэффективным и обладающим хорошим профилем безопасности представителем класса β -АБ для лечения АГ у больных с нарушением углеводного и липидного обмена с андрогенным дефицитом и, следовательно, является препаратом выбора у данной категории пациентов.

Литература

1. Rosmond R, Wallerius S, Wanger P et al. A 5-year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern. *J Intl Med* 2003; 254 (4): 386–90.
2. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in

3. Mazzo EB, Gамидов СИ, Сотникова ЕМ, Коротеев РВ. Влияние андрогенов на эндотелиальную функцию у больных эректильной дисфункцией и возрастным андрогенным дефицитом. VI Международная медицинская выставка «Мужское здоровье и долголетие», М., 2008; с. 63.
4. Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press (Suppl)* 1997; 1: 47–51.
5. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens Greenwich* 2002; 4 (6): 424–32.
6. Верткин АЛ, Лоран ОБ, Тополянский АВ и др. Клиническая эффективность и влияние β -адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2002; 42 (9): 39–42.
7. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Hypertension* 1997; 29 (1 Pt. 1): 8–14.
8. Конради АО, Бернгардт ЭР, Смирнова ЕН. β -Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия. *Cons. Med.* 2005; 11 (1): 13–6.
9. Маколкин ВИ. Определено ли место β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2006; 4: 43–7.
10. Небиридзе ДВ. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Cons. Med. (Прил.) Системные гипертензии*. 2005; 1: 31–8.
11. Савенков МП, Волков АС, Иванов СН и др. Уродинамические эффекты бета-адреноблокаторов: преимущества небиволола. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 3: 60–5.
12. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen – receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 638–44.
13. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press (Suppl)* 2004; 1: 2–16.
14. Kalinouski L et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107 (21): 2747–52.
15. Нурмамедова ГС, Гумбатов НБ, Мустафаев ИИ. Уровень гормонов гипоталамико-гипофизарно-гонадной оси, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при монотерапии бисопрололом и небивололом. *Кардиология*. 2007; 47 (6): 50–3.
16. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and b-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharm Phys* 2007; 34: 327–31.
17. Van Bortel LMAB, Breed JGS, Joosten J et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 856–62.
18. Czviriga I, Rieckansky I, Bodnar J et al. Comparison of the new cardioselective b-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the nebivolol, bisoprolol multicenter study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 257–63.
19. Ublir O, Fejjusa M, Havranek K et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991; 3 (S1): 107–10.
20. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JIS. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 135–40.
21. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonado A et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11: 182–8.
22. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized comparative trial. *Am J Ther* 1998; 5: 237–43.
23. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 813–9.
24. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press* 2003; 12 (S1): 30–5.
25. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060–6.

Статья не спонсируется компанией «Берлин-Хеми».