

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВАЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

*Тулабоева Г.М., Толипова Ю.Ш., Ахмедов А.Ф.*

Актуальность. Высокое АД — основной фактор риска повышенной заболеваемости и смертности пациентов с инсультом, инфарктом миокарда, сердечной и почечной недостаточностью, что обуславливает значительные медицинские и социальные проблемы, а также большие экономические затраты [11].

Данные проспективных исследований доказывают, что длительный контроль АД способствует значительному уменьшению риска, связанного с гипертензией. Так, снижение диастолического АД на 5—6 мм рт. ст. в течение 5 лет уменьшает риск развития инсульта на 40%, ишемической болезни сердца — на 15% [9].

Значительное место в лечении ГБ занимают  $\beta$  адреноблокаторы (БАБ), которые хорошо сочетают в себе такие качества, как высокая эффективность, органопротекторные свойства, метаболическая нейтральность [3, 4, 10]. Среди БАБ значительный интерес вызывает представитель III класса небиволол, отличающийся высокой селективностью блокады  $\beta_1$  адренорецепторов, который характеризуется дополнительным гемодинамическим действием, приписываемым системной эндотелийзависимой вазодилатации [6, 7, 8]. Последняя опосредуется воздействием препарата на  $\beta_3$  рецепторы эндотелия, что приводит к высвобождению эндотелиального фактора релаксации (азота оксида) и замедляет его распад. Модуляция эндогенной выработки азота оксида небивололом обеспечивает существенное антигипертензивное действие, снижение пред и постнагрузки на сердце, вазопротекторный эффект [9].

Цель нашего исследования изучить эффективность небиволола в лечении женщин с артериальной гипертензией у женщин в постменопаузальном периоде.

### Материал и методы исследования

В исследование были включены 60 женщин с артериальной гипертензией согласно классификации ВОЗ (1999). Возраст пациентов составил от 49 до 58 лет. Критерии включения пациентов в исследование женщины в постменопаузальном периоде. Длительность АГ составила от 5 до 6,2 месяца. Средний показатель систолического АД (САД) был равен 140 мм рт.ст. и менее 180 мм рт.ст., уровень диастолического АД (ДАД) более или равен 90 мм рт.ст. и менее 110 мм рт.ст. Средняя масса тела —  $87,95 \pm 4,0$  кг. Средний ИМТ составил  $28,1 \pm 0,72$  кг/м<sup>2</sup>. Критерии исключения: вторичная артериальная гипертензия, нарушение АВ-проводимости, синдром слабости синусового узла, бронхиальная астма, декомпенсированные заболевания печени, острая или хроническая почечная недостаточность, сердечная недостаточность выше II функционального класса (согласно НьюЙоркской классификации), сахарный диабет, ожирение.

Всем пациенткам измерение офисного САД и ДАД проводили ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 10 минут покоя 3 раза с интервалом 2 минуты. Вычисляли среднее из трех измерений. ЧСС определяли после второго измерения, индекс массы тела — по формуле: ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) = вес / (рост ´ рост). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по данным доплер-ЭХОКГ исследования трансмитрального кровотока в импульсном режиме по стандартной

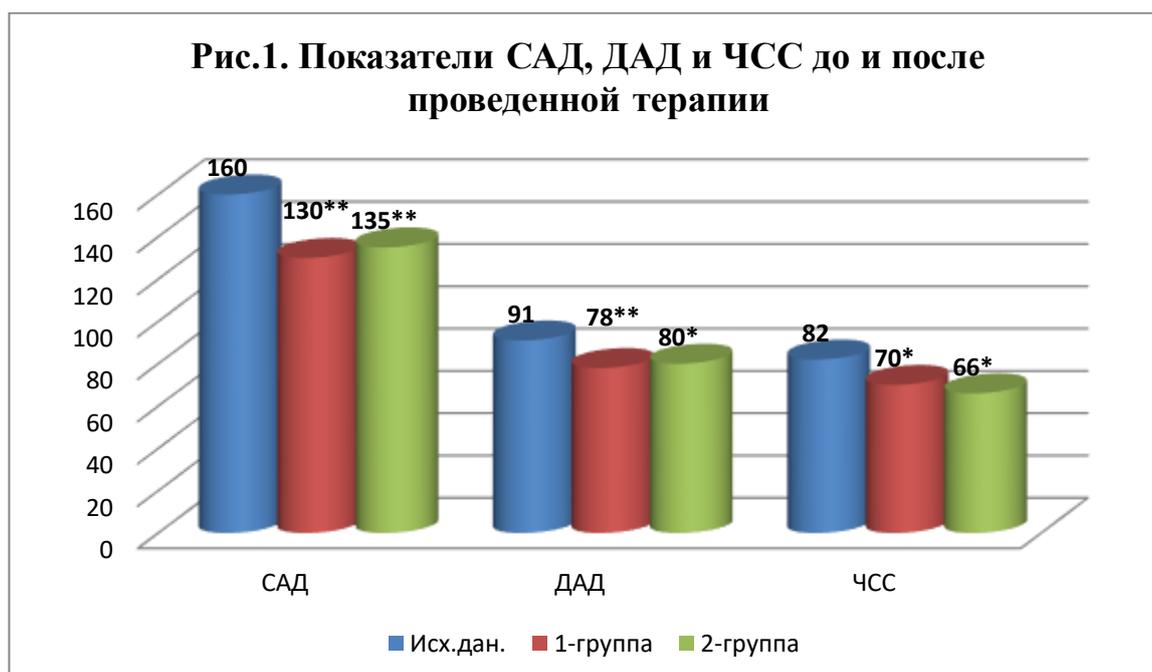
методике (Hatlé.,Angelsen B.,1985).Состояние эндотелиальной функции плечевой артерии изучали с помощью пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Качество жизни оценивали при помощи « SF-36».

Исследование липидного обмена включало определение общего холестерина крови (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА). Также определяли уровни глюкозы в сыворотке крови.Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от проведенной терапии антигипертензивными препаратами. Первая группа (n=30) — пациенткам назначался небиволол (Небиворлд производства компании «World Medicine») в дозе 5–10 мг один раз в день. Вторая группа (n=30) — пациенткам назначался метопролол в дозе 50-100 мг один раз в день. Обе группы исходно были однородными и сопоставимыми по основным клиническим, биохимическим показателям.

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере. На основании полученных данных была создана база данных в системе Microsoft Excel. Достоверность полученных данных вычислялась методом парного двух выборочного теста с использованием t критерия Стьюдента для средних величин или двух выборочного независимого t теста для средних величин в группах с непараметрическим распределением (метод Mann — Whitney) после определения характера распределения.

### Результаты исследования

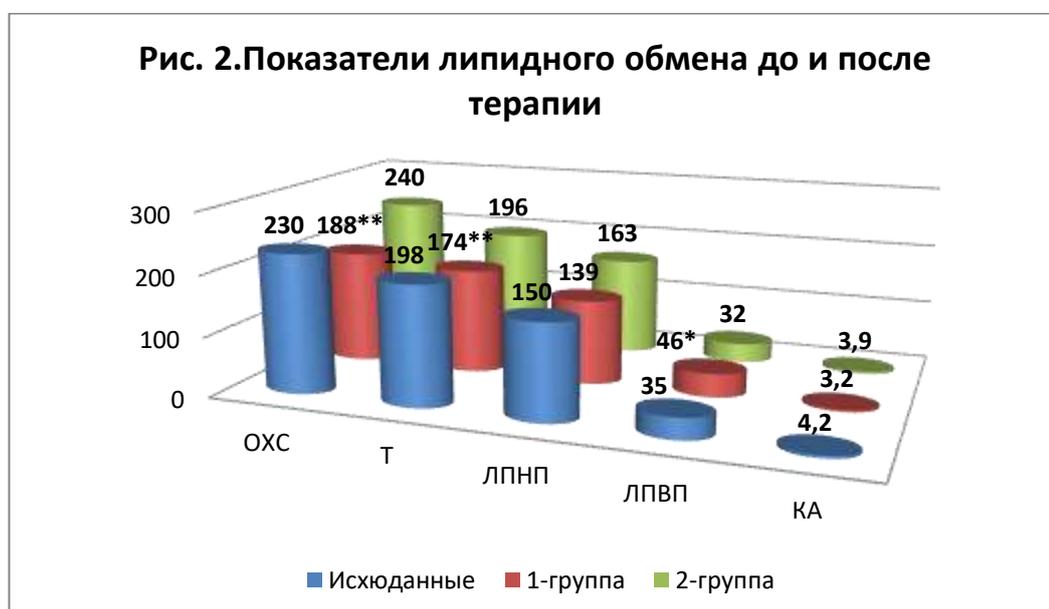
Средние исходные цифры офисного САД и ДАД —  $160,68 \pm 2,0$  и  $9,1 \pm 0,9$  мм рт.ст. соответственно. При этом ЧСС составило  $82 \pm 0,8$  уд/мин.



Примечание:  $p < 0,001^{**}$ ,  $p < 0,05^{*}$  - достоверность различий по отношению к исходным данным

В обеих группах к концу периода наблюдения происходило достоверное снижение офисного САД и ДАД. Если провести сравнительный анализ между группами, то прослеживается разнонаправленность полученных результатов хотя они менее выражены. В обеих группах полученные данные имеют достоверный характер. Офисная ЧСС снизилась в группах на 7,85 и 10,40 %.

Достижение целевых уровней АД к концу лечения составило 93 % в группе небиволола и 94 % в группе метапролола. Разница между группами по достижению целевых уровней АД была недостоверной. Таким образом, оба препарата были одинаково эффективны в снижении офисного АД у женщин с артериальной гипертензией. Влияние лечения на биохимические показатели представлено в рисунки 2, в которой нами отмечено достоверных различий по влиянию небиволола и метопролола на уровни липидного спектра крови.

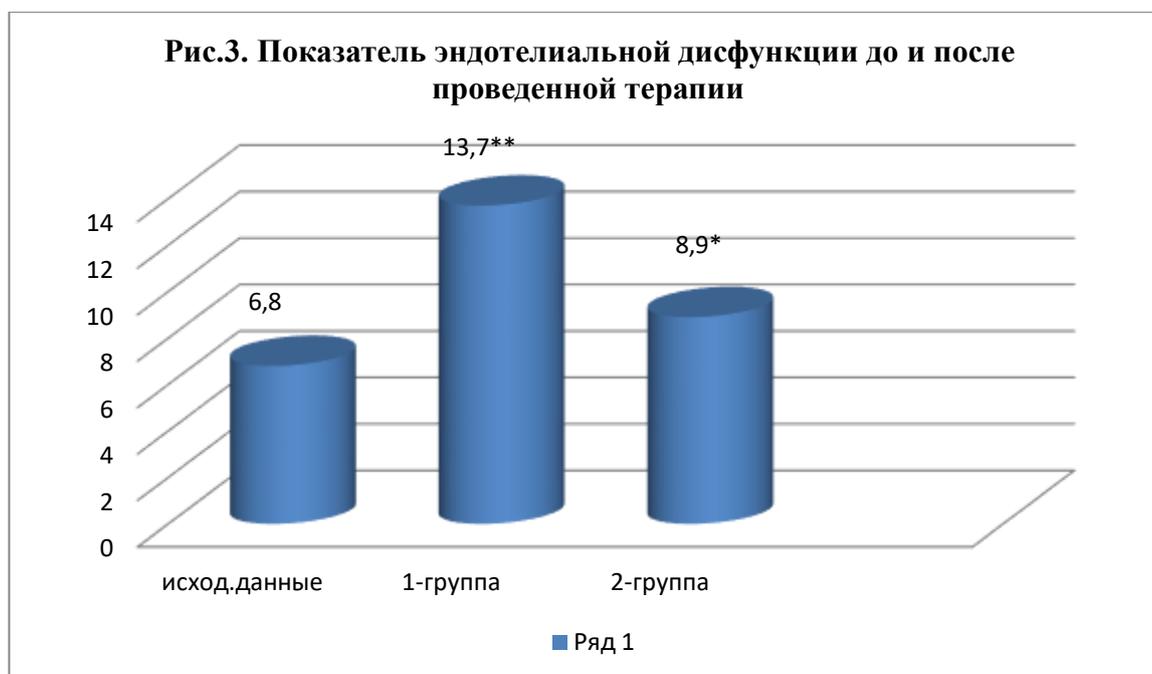


Примечание:  $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,001$  достоверность различий по отношению к исходным значениям

Как видно из представленных данных во всех группах исследования имеет место повышение уровня ОХ, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, КАхс и параллельно выявляются сниженные показатели ЛПВП. Результаты анализа липидного состава на фоне проведенной терапии выявили снижение ОХ на 22% в 1 группе ( $p < 0,001$ ). Увеличение данного класса липидов в клетках эндотелия глубоко нарушает функционирование, повышает проницаемость мембран для липидов, ЛПНП, тормозит продукцию ПГ 12, что запускает весь каскад морфофункциональных изменений, приводящих к образованию атеросклеротической бляшки.

Аналогичная тенденция прослеживается и по отношению ЛПНП, т.е. снижение данного показателя 8% (НД). Возрастание ЛПНП в плазме крови статистически достоверно коррелируется с проявлениями атеросклероза у человека. При поглощении ЛПНП клетками в них резко возрастает концентрация эфиров холестерина, что приводит к появлению в них липидных капель. Накопление эфиров холестерина в клетках сосудистой стенки вызывает образование пенных клеток – одного и наиболее типичных признаков атеросклеротического

поражения артерий. Триглицериды на фоне небивалола снизились на 14%. Значение повышенного уровня триглицеридов в развитии атеросклероза долгое время подвергалось сомнению. Однако данные последних 15 лет показывают, что повышение триглицеридов оказывает атерогенный эффект. В наших исследованиях положительная динамика наблюдается и со стороны ЛПВП, характеризующейся достоверным повышением изучаемого показателя на 31% ( $p < 0,05$ ). На фоне метопролола наблюдается обратная картина, т.е. уровень ОХС и ЛПНП имеет тенденцию к повышению, хотя данные не отличаются статистической достоверностью.



*Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  достоверность различий по отношению к исходным значениям*

Влияние небивалола и метопролола на эндотелиальной дисфункции оказалось разнозначным. В группе небивалола прослеживается более значимая достоверная положительная динамика. В 1-группе изучаемый показатель на 48% ( $p < 0,001$ ), а во 2-группе на 29% ( $p < 0,05$ ) имеет тенденцию к повышению по отношению к исходным данным.

У небивалола вазодилатирующий эффект обусловлен принципиально иным механизмом действия оказывает модулирующее действие в отношении высвобождения NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Вазодилатирующие свойства небивалола реализуются по L-аргинин - NO-зависимому пути.

Таблица №1

ЭХОКГ данные до и после проведенной терапии

Показатель	Исходные данные	1-группа	2-группа
КДР, см	5,6± 0.17	4,6±0,1	5,1±0,15

ФВ%	59,0± 2,5	62,0± 1,8	60,1±1,7
Е/А	0,92 ±0,01	0,83± 0,06	0,90±0,02

Со стороны ЭХОКГ данных значимой динамика нами не была выявлена, может быть это в, скорее всего связано с коротким периодом наблюдения.

Анализ результатов анкетирования больных показал, что на фоне лечения метопрололом и небивололом улучшились показатели, характеризующие качество жизни больных. Так, средний балл по анкете «Качество жизни», свидетельствующий о выраженности симптомов, уменьшился с 28,5±8,1 до 20,4±11,0 в группе небиволола ( $p < 0,001$ ) и до 25,5±11,0 в группе метопролол (НД). Таким образом, терапия небивололом (Небиворлдом) достоверно уменьшала уровень АД, улучшала упругоэластические свойства артерий, липидного обмена и качество жизни у пациентков с АГ по сравнению с группой метопрололом.

### **Список литературы**

1. Маликов М. Жесткость сосудов как универсальный фактор риска у пациентов с артериальной гипертензией // *Здоровье Украины*. — 2012. — № 25. — С. 5253.
2. Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. Клиническое исследование ЭЛИЗА. Результаты бмесячного наблюдения. — Донецк: Издательский дом «Заславский», 2011. — 64.
3. AgabitiRosei E., Porteri E., Rizzoni D. et al. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2009. — Vol. 5. — P. 353360.
4. Bavry A.A., Anderson R.D., Gong Y. et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamilSR/Trandolapril Study // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55. — P. 4853.
5. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. EXPLOR Trialist Group Amlodipinevalsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipineatenolol combination: the EXPLOR study // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55. — P. 13141322.
6. Cheng H.M., Lang D., Tufanaru C. et al. Measurement accuracy of noninvasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: A systematic review and metaanalysis // *Int. J. Cardiol.* — 2012, May 21.
7. Cockcroft J. A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2007. — Vol. 3. — P. 909917.
8. Dhakam Z., Mc Eniery C.M., Yasmin et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity // *Am. J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 19. — P. 214219.
9. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M. et al. Acomparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 351356.
10. Epstein B.J., Anderson S. Discordant effects of betablockade on central aortic systolic and brachial systolic blood pressure: considerations beyond the cuff // *Pharmacotherapy*. — 2007. — Vol. 27. — P. 13221333.