

## Гипотензивный эффект небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Исследование YESTONO\*

Шмидт А.К. и соавт.

### Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study

A.C. Schmidt<sup>1</sup>, Ch. Graf<sup>2</sup>, K. Brixius<sup>2</sup>, J. Scholze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Charite-Universitaetsmedizin Berlin, Outpatient Clinic, Berlin, Germany;

<sup>2</sup>Department of Molecular and Cellular Sport Medicine, Institute of Cardiology and Sport Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany

**Актуальность проблемы.** Эффективная антигипертензивная терапия — наиболее действенное лечебное вмешательство при сахарном диабете (СД). Небиволол широко используется для лечения артериальной гипертензии (АГ), однако до настоящего времени отсутствуют исследования по применению этого препарата у большой популяции пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа (СД-2).

**Методы.** В многоцентровое, постмаркетинговое, проспективное, открытое исследование вошли 2838 пациентов с АГ, требующей лечения, и сопутствующим СД-2, а также с наличием другой патологии либо без нее. Небиволол назначали как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, на протяжении не < 3 мес. Основной конечной точкой было достижение целевого уровня артериального давления (АД) — систолического АД (САД) ≤140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) ≤90 мм рт.ст. Дополнительными конечными точками были изменение метаболических параметров, влияние на физическую работоспособность и переносимость терапии. Статистический анализ выполнялся с учетом проспективного дизайна исследования и характера назначенной терапии.

**Результаты.** За время лечения средний уровень АД снизился со 156 (стандартное отклонение 15,3) / 92 (9,4) мм рт.ст. до 135 (11)/81 (6,6) мм рт.ст., частота сердечных сокращений — с 79 (10) до 71 (7) уд/мин. Выраженное снижение АД сопровождалось улучшением большинства метаболических параметров, в т.ч. липидного профиля, уровня гликозилированного гемоглобина и микроальбуминурии. Физическая работоспособность также несколько увеличилась. Большинство пациентов (85 %) получали небиволол в дозе 5 мг/сут.

**Заключение.** На фоне приема небиволола в дозе 5 мг/сут. удалось добиться существенного снижения АД у большинства больных АГ, СД-2 и другой сопутствующей патологией или без нее. Антигипертензивное действие небиволола сочеталось с улучшением большинства метаболических параметров и повышением физической работоспособности.

**Background:** Effective blood pressure (BP) lowering therapy is regarded as the most important intervention in diabetes mellitus (DM). Nebivolol is commonly used for the treatment of hypertension (AH), but to date there has been no study of its use in a large population of hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2).

**Methods:** A prospective, open-label, multicentre, post-marketing surveillance study was conducted in 2838 patients with AH requiring intervention and concomitant DM-2, with or without other diseases. The therapeutic agent was nebivolol, either as monotherapy or as add-on therapy to other antihypertensive agents, over a minimum period of 3 months, with the primary endpoint being achievement of target BP, that is, systolic BP ≤140 mm Hg and diastolic BP ≤90 mm Hg. Other endpoints were changes in metabolic parameters, effects on physical capability and tolerability during treatment. Statistical analysis was prospectively planned and conducted on an intention-to-treat basis.

**Results:** Mean (SD) BP decreased from 156 (15,3)/92 (9,4) mm Hg to 135 (11)/81 (6,6) mm Hg during the treatment period, while mean (SD) heart rate decreased from 79 (10) to 71 (7) beats/min. Strict reduction of BP was associated with improvements in most metabolic parameters, including lipid levels, glycosylated haemoglobin (HbA1c), and microalbuminuria. Maximum physical capability improved modestly. Most patients (85%) received nebivolol 5 mg/day.

**Conclusions:** Strict BP reduction in AH patients with DM-2, with or without other concomitant diseases, is achieved with nebivolol 5 mg/day in most patients. The benefits of lowering BP with use of nebivolol are associated with improvements in most metabolic parameters and in maximum physical capability.

[\*Адаптированный перевод из журнала Clin Drug Invest 2007; 27 (12): 841-849].

Контроль артериального давления (АД) в настоящее время рассматривают наиболее важным компонентом эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2), поскольку повышение АД приводит к значительному увеличению риска как макро-, так и микрососудистых осложнений СД — нефропатии, нейропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поражения периферических артерий и мозгового инсульта (МИ) [1,2]. ССЗ являются ведущей причиной смертности у больных СД [3]. В ряде рандомизированных, клинических испытаний были показаны преимущества снижения систолического АД (САД) до <140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) — до <80 мм рт.ст. у пациентов с СД-2 [4-7]. Несмотря на доказательства эффективности контроля АД, а также современные национальные и международные клинические рекомендации, диагностика, лечение и контроль АГ в этой группе (гр.) высокого риска остаются недостаточными [8]. В частности, в руководствах American Heart Association и American Diabetes Association указывается, что каждый пациент с АГ (САД  $\geq$ 140 мм рт.ст. и ДАД  $\geq$ 90 мм рт.ст.) должен получать медикаментозную терапию в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни и поведенческих навыков. Всем больным СД и АГ рекомендуется медикаментозная терапия с включением либо ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), либо блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) [9]. Целевое АД у больных СД и других пациентов высокого риска должно быть <130/80 мм рт.ст. Этот целевой уровень АД рекомендуется European Society of Cardiology и European Society of Hypertension в недавно опубликованном совместном руководстве по лечению АГ (2007) [10] (согласно пересмотру 2009г, у больных СД и прочих пациентов высокого риска целевое АД нужно стремиться снижать до уровня 130-139/80-85 мм рт. ст.). С учетом более высокой частоты ССЗ у пациентов с АГ и СД-2, антигипертензивными препаратами (АГП) выбора являются бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) с кардиопротективными свойствами.

В настоящее время целый ряд  $\beta$ -АБ применяется для лечения АГ. Небиволол является современным  $\beta$ -АБ третьего поколения — кардиоселективным, липофильным препаратом с вазодилаторной активностью и уникальным двойным механизмом действия [12, 13]. Высокоселективная блокада и NO-опосредованная вазодилатация [14-19] взаимно дополняют друг друга. Ранее было показано, что однократный прием небиволола в течение суток способен снижать уровень АД без одновременного сопутствующего ограничения физической работоспособности или снижения качества жизни [20-22]. Эти благоприятные эффекты небиволола могут объясняться

улучшением эндотелиальной функции и вазодилатацией.

Известно что, традиционно применяемые  $\beta$ -АБ характеризуются неблагоприятным влиянием на метаболические параметры [24], вследствие чего они редко назначаются больным с сочетанием АГ и СД-2. В частности, на фоне приема  $\beta$ -АБ могут отмечаться нарушения контроля гликемии и липидемии, а также микроальбуминурия (МАУ). В то же время, ранее проведенные клинические испытания продемонстрировали, что у больных сочетанием АГ и СД-2 выраженность неблагоприятного воздействия кардиоселективных  $\beta$ -АБ на метаболические параметры минимальна [25]. Было показано, что небиволол не вызывает метаболических нарушений у пациентов с АГ [22, 26-28]. Среди больных сочетанием АГ и СД небиволол не оказывал отрицательного влияния на такие метаболические параметры, как липидный профиль, гликемия и чувствительность к инсулину [29, 30].

Целью настоящего, неинтервенционного исследования, выполненного на базе офисов врачей общей практики, был сбор данных об уровне АД, метаболических параметрах, физической работоспособности и МАУ на фоне терапии небивололом у пациентов с АГ и сопутствующим СД-2.

## Методы

### Дизайн исследования

Трехмесячное, проспективное, многоцентровое, постмаркетинговое, открытое исследование было выполнено на базе 710 кабинетов немецких врачей общей практики, за период 02.05.2005 (начало исследования) — 15.12.2005 (окончание исследования). Дизайн исследования отвечал его направленности на сбор информации о безопасности и эффективности лекарственного препарата в условиях повседневной клинической практики. Подобные исследования проводятся в соответствии с законодательством. Выполняемые врачами общей практики процедуры и принимаемые ими решения не регламентировались протоколом исследования. Врачи самостоятельно принимали решение о включении в исследование пациентов с АГ и сопутствующим СД-2. Дополнительные критерии включения либо исключения отсутствовали. В связи с неинтервенционным характером работы и в соответствии с местным законодательством, одобрения этического комитета не требовалось.

Врачи собирали информацию об исходных клинических и лабораторно-инструментальных параметрах для каждого пациента, а также регистрировали основные показатели эффективности терапии и случаи побочных эффектов (ПЭ) в индивидуальных регистрационных картах (ИРК) участников. При регистрации тяжелого ПЭ врачи были обязаны сообщить об этом производителю препарата в течение 24 ч. Производитель направлял эту информацию в стандартизованном виде в Федеральный институт лекарственных средств и медицинской продукции (BfArM, Бонн). Информация, содержащаяся в ИРК и сообщениях о ПЭ, проверялась в ходе телефонного мониторинга. Проверка точности и полноты всех собираемых данных проводилась в общепринятом порядке.

Таблица 1

План исследования			
Сбор данных, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг	Исходно	Через 2 нед.	Через 3 мес.
Демографические данные	√		
Врачебный диагноз	√		
Оценка ФР	√		
Сопутствующая патология	√		
Курение / употребление алкоголя	√		
Семейный анамнез	√		
Физическая работоспособность	√		√
Жизненно важные функции и МТ	√	√	√
Лабораторные исследования <sup>а</sup>	√		√
Оценка суточной дозы препарата	√	√	√
Сопутствующая терапия	√	√	√
Оценка терапии		(√) <sup>б</sup>	√
Мониторинг ПЭ		√	√

Примечание: а – глюкоза натощак, HbA1c, ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, Кр, общая протеинурия и МАУ. б - оценка терапии выполнялась для пациентов, прекративших участие в исследовании через 2 нед.

#### Отбор пациентов и выполнение исследования

Целью данного исследования был сбор данных об эффективности и безопасности терапии небивололом у пациентов с АГ и сопутствующим СД-2. Жесткий контроль АД (САД  $\leq 140$  мм рт.ст., ДАД  $\leq 90$  мм рт.ст.) был направлен, в первую очередь, на снижение риска большинства осложнений СД и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4-7]. В исследование планировалось включить до 3 тыс. пациентов с диагностированной АГ, требующей лечения, в сочетании с СД-2, а также с иной сопутствующей патологией либо без нее. Координация и мониторинг исследования выполнялись внешней организацией (Gesellschaft für Therapieforchung mbH, Munich; GKM). Эта организация также контролировала ввод информации в базу данных и их статистический анализ.

Изучаемые параметры, представленные в таблице 1, включали демографические и антропометрические характеристики (возраст, пол, рост и вес), врачебный диагноз (даты, когда впервые были диагностированы АГ и СД), факторы риска (ФР) и сопутствующие заболевания, статус курения и употребление алкоголя, семейный анамнез, основные жизненные функции и массу тела (МТ). Физическая работоспособность оценивалась врачами общей практики на основании данных общего клинического обследования, в соответствии со специально разработанной 6-уровневой классификацией. АД измерялось по методу Короткова [31], с помощью сфигмоманометра у 96 % больных (у 4 % использовался осциллометрический метод), после не  $< 5$  мин покоя, в положении пациента сидя (93 %) либо лежа (7 %). Исходный уровень АД регистрировали непосредственно после прекращения приема ранее назначенных препаратов, без периода отмытия.

При условии доступности соответствующей информации, регистрировались уровни следующих лабораторных параметров: креатинина (Кр) сыворотки, белка мочи, сывороточной глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), а также ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛНП, ЛВП).

При регистрации ПЭ собиралась следующая информация: описание ПЭ, дата первого/последнего проявления, степень тяжести: легкая, требующая госпитализации, жизнеугрожающая, приводящая к инвалидизации,

фатальная, а также оценка связи с терапией: безусловная, возможная, вероятная, маловероятная, нет возможности оценки связи ПЭ с лечением.

#### Статистический анализ

Основные параметры эффективности (динамика АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и все количественные данные, измеренные исходно, через 2 нед. и через 3 мес., были представлены в виде средних величин, стандартных отклонений и квантилей (1 %, 25 %, 50 % (медианный), 75 % и 99 %). Безопасность терапии оценивалась с помощью определения частоты ПЭ и их мониторинга. Для качественных параметров, таких как пол, рассчитывались абсолютные и относительные показатели распределения частот. При необходимости рассчитывалась доля отсутствующих измерений. Сопутствующая патология кодировалась с помощью медицинского словаря MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities); сопутствующая медикаментозная терапия классифицировалась согласно немецкому национальному формуляру (*Rote Liste*; версия 4.2, февраль 2005г). ПЭ кодировались с использованием номенклатуры Всемирной Организации Здравоохранения (WHO Adverse Reaction Terminology). После проверки самими врачами, информация из ИПК дважды вводилась в базу данных и подвергалась автоматизированной проверке соответствия. Все вычисления выполнялись с помощью статистического пакета SAS (версия 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Дополнительное кодирование осуществлялось с помощью словаря MedDRA (версия 8.1), с использованием терминов Lowest Level Term (LLT) и System Organ Class (SOC).

Статистический анализ данных отражал проспективный дизайн исследования и проводился с учетом характера назначенной терапии (intention-to-treat, ИТТ). Риск потери данных сводился к минимуму за счет включения в ИТТ-анализ всех пациентов с как минимум двумя измерениями АД (исходно и в ходе последующего наблюдения).

## Результаты

#### Исходные характеристики пациентов

Из 2915 скринированных больных, 2838 (97 %) имели достаточно данных для включения в ИТТ-анализ. 77 пациентов не могли быть включены в анализ вследствие отсутствия измерений за пери-

Исходные характеристики пациентов (n=2838)

Оцениваемый параметр	Значение
Возраст (лет) (среднее значение $\pm$ СО)	62,0 $\pm$ 11,2
<40 (%)	1,9
40-70 (%)	74
>70 (%)	24,1
Рост (см) (среднее значение $\pm$ СО)	171,3 $\pm$ 8,4
МТ (кг) (среднее значение $\pm$ СО)	86,6 $\pm$ 14,8
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) (среднее значение $\pm$ СО)	29,5 $\pm$ 4,6
Исходные ФР (%)	
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup>	63,3
высокий уровень ХС ЛНП	46,9
курение в настоящее время / в прошлом	40,1
Семейный анамнез (%)	
АГ	74,0
СД	63,4
МИ	22,2
ИМ	21,7

Примечание: СО — стандартное отклонение.

од наблюдения, ввода данных после окончания исследования, либо ретроспективного сбора данных, полученных до начала данного исследования.

Средний возраст пациентов составлял 62,0 года (таблица 2). Доля мужчин — 57 %. Большинство мужчин (77 %) относилось к возрастной группе 41-70 лет (по сравнению с 69 % женщин), в то время как доля лиц в возрасте 70-100 лет была больше среди женщин — 30 %, по сравнению с 19 % мужчин. Длительность АГ в среднем составила 7 лет; у 20 % пациентов — длительность СД в среднем составила 4,5 года; у 10 % — 10-15 лет. Наиболее частыми сопутствующими ССЗ были застойная сердечная недостаточность (ЗСН) — 27,6 %, и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 24,5 %. У 9 % пациентов имелся как минимум один инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе (таблица 3). Большинство больных (59,9 %) никогда не курили; 24 % курили в прошлом. Доля больных, употребляющих алкоголь часто/ежедневно, была относительно небольшой (14 %). Ожирением [32] страдали ~ 2/3 (63,3 %) участников; индекс массы тела (ИМТ)  $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>. Средние значения ИМТ — 29,9 кг/м<sup>2</sup> также намного превышали норму (таблица 2). Малоподвижный образ жизни вели 57 % пациентов. Дислипидемии имели место у 58,2 % больных (наиболее часто наблюдались высокие уровни ХС ЛНП). АГ и СД в семейном анамнезе отмечались у 74 % и 63 % пациентов, соответственно. Частота других ССЗ в семейном анамнезе была < 25 % (таблица 2).

ИАПФ либо БРА принимали 41 % и 21 % больных, соответственно. У большинства участников (80,9 %) небиволол назначали как дополнение к ранее начатой терапии, либо как замена другого АГП. Наиболее частыми причинами замены ранее принимаемых АГП на небиволол были неадекватный контроль АД (52 %

и ПЭ АГТ (45 %). Суточную дозу небиволола 5 мг получали 85 % (n=2420) больных, в то время как 3,4 % и 7,6 % пациентов потребовалась коррекция суточной дозы до 10 и 2,5 мг, соответственно. Большинство принимавших небиволол участников (n=2504; 88 %) наблюдались в течение  $\geq$ 3 мес. (12 $\pm$ 1 нед.); 34,4 % больных, лечавшихся небивололом, наблюдались на протяжении  $\geq$ 13 нед.

#### Артериальное давление и частота сердечных сокращений

Прием небиволола у больных СД и АГ, требующей лечения, сопровождался снижением САД в среднем на 14,9 и 21,1 мм рт.ст. через 2 нед. и 3 мес., соответственно ( $p<0,001$ ). Исходный средний уровень САД составлял 156 мм рт.ст. ДАД снизилось в среднем на 7,8 и 10,9 мм рт.ст., соответственно ( $p<0,001$ ) при исходном среднем уровне ДАД составлял 92 мм рт.ст. Через 2 нед. и 3 мес. от начала терапии небивололом ЧСС снизилась в среднем на 6,8 и 8,6 уд/мин, соответственно ( $p<0,001$ ) (при исходном среднем уровне 79,1 уд/мин). По окончании исследования у 62 % больных удалось добиться САД $\leq$ 140 мм рт.ст. У 88 % пациентов был достигнут уровень ДАД  $\leq$ 90 мм рт.ст. Рекомендуемые целевые значения АД (<130/80 мм рт.ст.) регистрировались у 9,6 % участников. Пульсовое давление (ПД), определяемое как разница между величинами САД и ДАД, снизилось на 7,2 мм рт.ст. через 2 нед. и на 10,2 мм рт.ст. через 3 мес. от начала терапии небивололом ( $p<0,001$ ); (рисунки 1).

#### Физическая работоспособность

На фоне приема небиволола отмечалось небольшое, но статистически значимое ( $p<0,001$ ) повышение физической работоспособности. Через 3 мес. АГТ большинство пациентов (61,5 %) были способны выполнить физическую нагрузку (ФН) соответствующую трем категориям по представленной в таблице 4 классификации: 1 — максимальная ФН, 6 — мини-



Таблица 3

Сопутствующая патология	
Сопутствующие заболевания	Распространенность (%)
<b>Пациенты с сопутствующей патологией</b>	82,3
Дислипидемии	58,2
Артрит	20,0
Гиперурикемия	14,7
Депрессия	10,6
Полинейропатия	10,6
Рефлюксный эзофагит	10,0
Хроническая обструктивная болезнь легких	8,3
<b>Пациенты с сопутствующими ССЗ и/или ПОМ</b>	64,5
ЗСН	27,6
ИБС	24,5
Гипертрофия левого желудочка	15,7
Атеросклероз	14,5
Нарушения сердечного ритма	14,0
Поражение периферических артерий	8,6

Примечание: ПОМ - поражение органов-мишеней.

Таблица 4

Физическая работоспособность				
Категория <sup>а</sup>	Исходно		Через 3 мес.	
	п <sup>б</sup>	%	п	%
1	104	3,8	121	4,4
2	680	24,9	741	27,1
3	763	27,9	822	30,0
4	759	27,7	667	24,4
5	306	11,2	263	9,6
6	124	4,5	122	4,5

Примечание: а – 1 – занятия спортом с интенсивной ФН (силовые тренировки, сквош, скалолазание); 2 – занятия спортом с умеренной ФН (езда на велосипеде боулинг, спортивная ходьба); 3 – занятия спортом с небольшой ФН (ходьба, бальные танцы, неинтенсивные занятия аэробикой); 4 – легкая ФН при вертикальном положении тела (уборка, нетяжелая работа в саду); 5 – ходьба на небольшие расстояния (в магазин); 6 – любая ФН, менее интенсивная, чем для категории 5. б – данные о толерантности к ФН отсутствуют (n=112).

мальная ФН. Исходно этот показатель составлял 56,6 %

#### Метаболические параметры и динамика МТ

Динамика метаболических и других изучаемых параметров представлена в таблице 5. По окончании исследования наблюдалось улучшение со стороны практически всех показателей.

За время лечения было отмечено снижение средних уровней глюкозы натощак и HbA1c, а также МТ. Снижение ОХС, ХС ЛНП, ТГ и Кр сопровождалось небольшим повышением уровня ХС ЛВП. Частота МАУ, исходно достигавшая 11,3 %, по окончании исследования снизилась до 8,5 %.

#### Безопасность и переносимость терапии

Частота зарегистрированных ПЭ была крайне низкой. В целом, у 9 пациентов (0,3 %) были отмечены 12 ПЭ, которые представлены в таблице 6. За все время наблюдения не было ни одного тяжелого ПЭ, а также ни одного фатального исхода.

Из 34 больных, прекративших прием небиволола через 3 мес., у 5 (1,2 %) отмечались ПЭ и у 10 – недостаточная эффективность терапии.

## Обсуждение

В настоящее время это исследование является крупнейшим, проспективным исследованием эффективности и безопасности небиволола у паци-

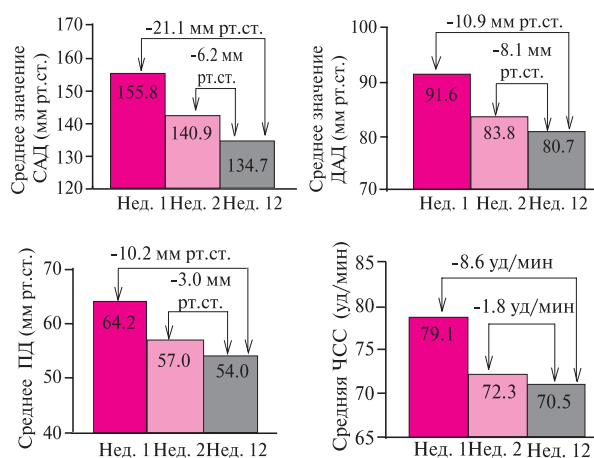


Рис. 1 Контроль АД и ЧСС на фоне терапии небивололом у пациентов с АГ и СД-2 (n=2838), p<0,001.

Таблица 5

## Динамика метаболических параметров

	n	Исходно		Изменение через 3 мес. по сравнению с исходным уровнем		
		среднее значение	СО	среднее значение	СО	p <sup>a</sup>
Масса тела (кг)	2797	86,6	14,7	-1,0	2,4	<0,001
Глюкоза натощак (мг/дл)	1644	135,1	34,2	-13,1	27,0	<0,001
HbA1c (%)	1485	6,93	0,8	-0,25	0,59	<0,001
ОХС (мг/дл)	1327	223,7	43,8	-16,3	31,3	<0,001
ХС ЛНП (мг/дл)	1068	139,7	38,8	-13,3	27,5	<0,001
ХС ЛВП (мг/дл)	1037	49,8	17,0	2,4	18,0	<0,001
ТГ (мг/дл)	1161	208,4	108,5	-24,1	75,4	<0,001
Кр (мг/дл)	1332	1,04	0,56	0,0	0,43	нд
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p<sup>b</sup></b>
Наличие протеинурии	1190	48	4,0	39	3,3	нд
Наличие МАУ (<300 мг/24 ч)	1173	133	11,3	100	8,5	<0,001

Примечание: a - t-критерий Стьюдента; b - критерий МакНемара; СО — стандартное отклонение; нд — недостоверно.

Таблица 6

## Побочные эффекты

Описание <sup>a</sup>	n	%
Тревожные сновидения	2	0,07
Эректильная дисфункция	2	0,07
Снижение либидо	2	0,07
Периферические отеки	1	0,035
Головная боль	1	0,035
Псориаз	1	0,035
Астения	1	0,035
Утомляемость	1	0,035
Тошнота	1	0,035

Примечание: a – Lowest Level Term (LLT) по номенклатуре MedDRA.

ентов с АГ и СД-2. Полученные результаты демонстрируют, что у 85 % больных небиволол (5 мг/сут.) в виде монотерапии либо в сочетании с другими АГП эффективно снижал АД. Ведущими причинами назначения небиволола были неадекватный контроль АД (52 %) либо ПЭ (45 %) на фоне предшествующей АГТ.

В данном исследовании терапия небивололом привела к существенному снижению АД на 21/11 мм рт.ст. у больных АГ и сопутствующим СД-2. Снижение АД особенно важно в данной популяции пациентов высокого риска, у которых отсутствие АГТ либо неадекватный контроль АД могут послужить причиной значительного увеличения риска макро- и микрососудистых осложнений. Зарегистрированная в исследовании степень снижения АД имеет важное клиническое значение, поскольку может привести к существенному снижению сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что снижение среднего уровня САД на каждые 10 мм рт.ст. сопровождается уменьшением риска макро- и микрососудистых осложнений на 12-19 % [33]. Среди пациентов уровни САД ≤140 мм рт.ст. и ДАД ≤90 мм рт.ст. были достигнуты у 62 % и 88 %,

соответственно. Однако лишь у 9,6 % больных удалось добиться рекомендуемого для пациентов с СД целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. Это свидетельствует о необходимости продолжения терапевтического вмешательства, особенно в отношении контроля САД у ряда пациентов. Для оптимального контроля АД нередко требуется сочетание ≥ 2 АГП. В исследовании UKPDS треть больных получала ≥ 3 препарата; среди наших пациентов 58 % принимали не <2 АГП.

Другим важным параметром для оценки риска ССЗ и смертности является ПД. За последние годы были получены убедительные доказательства того, что у лиц > 50 лет ПД может быть более точным предиктором риска ИБС, ИМ, ССЗ и смертности, чем САД и ДАД [34-36]. В данном исследовании 58 % участников были > 60 лет и 24 % были в возрасте 70-100 лет. Терапия небивололом привела к достоверному снижению ПД на 10,2 мм рт.ст. через 3 мес. лечения. Данный эффект может объясняться оксидом азота (NO)-опосредованным вазодилаторным свойством небиволола [14-19], которое отличает этот препарат от других, традиционно применяемых кардиоселективных β-АБ.

Наряду с эффективным снижением АД, небиволол продемонстрировал положительное влияние на большинство метаболических параметров, таких как гликемия натощак, липидный профиль и уровень HbA1c. Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований, в которых небиволол не оказывал отрицательного влияния на метаболические параметры (например, чувствительность к инсулину) у больных АГ и СД-2 [37,38].

В отличие от других  $\beta$ -АБ, небиволол вызывает активацию  $\beta_3$ -адренорецепторов [19,39-41]. Этот механизм может объяснять благоприятный метаболический профиль небиволола, хотя данное предположение еще предстоит доказать в будущих исследованиях.

В настоящем исследовании число ПЭ, зарегистрированных на фоне приема небиволола, было незначительным. Это согласуется с ранее полученными результатами, продемонстрировавшими безопасность и хорошую переносимость небиволола. Одновременно следует отметить, что в исследовании проводилась открытая оценка безопасности лечения в популяции пациентов, получавших дополнительную терапию по поводу СД и АГ. Частота ПЭ, зарегистрированных в популяции больных, по всей видимости, была бы ниже частоты ПЭ в условиях небольшого контролируемого клинического испытания монотерапии небивололом, либо в условиях исследования по подтверждению эффективности небиволола. Наблюдение за крупными когортами позволяет выявить редкие ПЭ, которые не регистрируются в небольших исследованиях.

Мы стремились избежать чрезмерно строго отбора пациентов, для того, чтобы наиболее полно

отразить популяцию больных АГ и СД-2, лечащихся в условиях повседневной клинической практики. В исследование включались больные с сопутствующими ФР и ССЗ. Процедура сбора данных была намеренно упрощена с целью предотвращения возможной потери информации. В результате, доля отсутствующих измерений для основных параметров АД была  $< 1\%$  (у 21 из 2838 больных), что обеспечило высокую репрезентативность данных по отношению к целевой популяции пациентов.

## Заключение

Существенное снижение АД у большинства больных АГ и СД-2 может быть достигнуто на фоне приема кардиоселективного  $\beta$ -АБ небиволола (5 мг/сут.), в виде монотерапии либо в сочетании с другими АГП (например, ИАПФ либо БРА). При этом не отмечалось ухудшения контроля СД или отрицательного влияния на другие метаболические параметры.

У больных АГ и СД-2 кардиопротективный эффект  $\beta$ -АБ имеет важное клиническое значение, вследствие повышенного сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов и высокой частоты сопутствующих ССЗ, таких как ЗСН и ИБС. Таким образом, результаты исследования обладают высокой клинической ценностью в лечении больных АГ и СД-2.

Благодарность: Исследование было выполнено при поддержке исследовательского гранта, предоставленного компанией Berlin-Chemie AG. Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов, связанного с выполнением этого исследования.

*В исследовании использовался оригинальный небиволол Берлин-Хеми/Менарини - Небилет.*

## Литература

1. Carter BL. Implementing the new guidelines for hypertension: JNC7, ADA, WHO-ISH. JMC 2004; 10 Suppl. a: S18-25.
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. Circulation 2007; 115: 114-26.
3. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. J Clin Pharmacol 2004; 44: 397-405.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC-7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-13.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
7. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-6.
8. Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, et al. The gap between guidelines and reality: type 2 diabetes in a National Diabetes Register 1996-2003. Diabet Med 2005; 22: 1420-6.
9. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007; 115: 114-26.
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
11. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med 2004; 116 Suppl. A: 30S-8.
12. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. Drugs 1999; 57: 633-51.
13. Bristow MR, Roden RL, Lowes BD, et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. Clin Cardiol 1998; 21 Suppl. 1: 13-13.
14. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an

- L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067-71.
15. Mangrella M, Rossi F, Fici F, et al. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res* 1998; 38: 419-31.
  16. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 Suppl. 1: 17-32.
  17. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: S13-6.
  18. Duprez D, Lefebvre R, De Backer T, et al. Influence of nebivolol on the cardiovascular hemodynamics during postural changes and isometric exercise. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5: 709-17.
  19. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112: 1198-205.
  20. Van Bortel LM, Breed JG, 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.
  21. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060-6.
  22. Predel HG, Mainka W, Schillings W, et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance energy metabolism, cardiovascular and neurohumoral parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 715-21.
  23. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation  $\beta$ -blocker. *Blood Pressure* 2004; 13 Suppl. 1: 3-17.
  24. Lithel HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-9.
  25. Majumdar SR. Beta-blockers for the treatment of hypertension in patients with diabetes: exploring the contraindication myth. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 435-9.
  26. Pessina C. Metabolic effects and safety profile of nebivolol. *J Pharmacol* 2001; 38 Suppl. 3: 33-5.
  27. Pasini AF, Garbin U, Narva MC, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and decreases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens* 2005; 23: 589-96.
  28. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 660-6.
  29. Peter P, Martin U, Sharma A, et al. Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxidative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 153-9.
  30. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1429-35.
  31. Korotkoff MS. On the subject of methods of determining blood pressure. *Bull Imperial Mil Med Acad* 1905; 11: 365.
  32. What is obesity? American Obesity Association [online]. Available from URL: [http://www.obesity.org/subs/fastfacts/obesity\\_what2.shtml](http://www.obesity.org/subs/fastfacts/obesity_what2.shtml) [Accessed 2007 Nov 8].
  33. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
  34. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375-80.
  35. Franklin SS, Khan SA, Wong D, et al. Increased pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
  36. Glynn RJ, Chae CU, Guralnik J, et al. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2765-72.
  37. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 753-7.
  38. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-403.
  39. Ladage D, Brixius K, Hoyer H, et al. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 720-4.
  40. Rozec B, Quang TT, Noireaud J, et al. Mixed beta3-adrenoreceptor agonist and alpha1-adrenoreceptor antagonist properties of nebivolol in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 699-706.
  41. De Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, et al. Involvement of the beta3 adrenoreceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 232-6.

Поступила 13/09-2010