

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕТАБЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

BETA-BLOCKERS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

N. Koriagina
A. Avdeev
O. Melekhova
A. Shadrin
K. Prokhorov
S. Naumov

Summary. Objective: to compare the effects of two beta-blockers of carvedilol and nebivolol in patients with arterial hypertension.

Materials and methods: 60 patients with hypertension and without previous antihypertensive therapy were included in the study. 10 days after the onset of the placebo, they were randomized. In groups of 20 people for a month were: placebo, carvedilol 25 mg and nebivolol 5 mg, once a day in the morning. A 24-hour outpatient measurement of blood pressure was performed. To assess the endothelial function, the level of endothelin-1 activity was determined by the method of enzyme immunoassay.

Results: the group consisted of 26 women and 34 men, whose mean age was 45.9 ± 11.8 years. The mean heart rate was significantly reduced after treatment with carvedilol (68.2 ± 5.2 bpm) and nebivolol (65.1 ± 4.2 bpm) compared with placebo (78.8 ± 5.2 beats / min) ($p < 0.05$). Both carvedilol ($133.9 \pm 9.2 / 86.7 \pm 8.6$ mm Hg) and nebivolol ($134.4 \pm 8.8 / 85.4 \pm 7.4$ mm Hg) significantly decreased mean systolic and diastolic arterial pressure in comparison with placebo ($143.9 \pm 8.9 / 94.4 \pm 9.2$ mm Hg), respectively ($p < 0.05$). However, there was no significant difference in the reduction in pressure between nebivolol and carvedilol therapy ($p > 0.05$). In the appointment of nebivolol, there is a significant reduction in endothelin-1 with a reliable direct relationship between the degree of decrease in the concentration of the vasoconstrictor and the degree of systolic pressure reduction ($r = 0.404$, $p = 0.041$).

Conclusion: carvedilol and nebivolol lowered blood pressure compared with placebo, they showed similar efficacy. With the appointment of nebivolol, a marked decrease in the endocellular vasoconstrictor-1 was recorded.

Keywords: arterial hypertension, nebivolol, carvedilol, beta-blocker.

Корягина Наталья Александровна

Д.м.н., доцент, Пермский государственный
медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,
главный терапевт Минздрава Пермского края
nina11-85@mail.ru

Авдеев Алексей Викторович

К.м.н., Ассистент, Пермский государственный
медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера
svenav@mail.ru

Мелехова Оксана Борисовна

Ассистент, Пермский государственный
медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,
главный специалист по первичной медико-санитарной
помощи Минздрава Пермского края
melekhova@yandex.ru

Шадрин Александр Андреевич

Соискатель, Пермский государственный
медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,
врач-невролог
shadrin1903@gmail.com

Прохоров Кирилл Владимирович

Главный врач, ГБУЗ ПК «МСЧ 1», соискатель,
Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е. А. Вагнера, главный специалист
по эндоваскулярной хирургии Минздрава Пермского края
kipro59@gmail.com

Наумов Сергей Александрович

К.м.н., главный врач, Клинический кардиологический
диспансер, главный внештатный кардиолог МЗ ПК
san280208@yandex.ru

Аннотация. Цель: сравнить эффекты двух современных бетаблокаторов карведилола и небиволола у пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы: 60 пациентов с артериальной гипертензией и без предыдущей антигипертензивной терапии были включены в исследование. Через 10 дней после начала плацебо они были рандомизированы. В группах по 20 человек в течение месяца принимали: плацебо, карведилол 25 мг и небиволол 5 мг, один раз в день утром. Проводилось 24-часовое амбулаторное измерение артериального давления. С целью оценки функции эндотелия определяли уровень активности эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа.

Результаты: группа состояла из 26 женщин и 34 мужчин, средний возраст которых составлял $45,9 \pm 11,8$ года. Средняя частота сердечных сокращений была значительно уменьшилась после начала лечения карведилолом ($68,2 \pm 5,2$ уд/мин) и небивололом ($65,1 \pm 4,2$ уд/мин) по сравнению с плацебо ($78,8 \pm 5,2$ уд/мин) ($p < 0,05$). Как карведилол ($133,9 \pm 9,2 / 86,7 \pm 8,6$ мм рт.ст.), так и небиволол ($134,4 \pm 8,8 / 85,4 \pm 7,4$ мм рт.ст.) значительно уменьшали среднее систолическое и диастолическое артериальное давление по сравнению с плацебо ($143,9 \pm 8,9 / 94,4 \pm 9,2$ мм рт.ст.), соответственно

($p < 0,05$). Однако существенной разницы в уменьшении показателей давления между небивололом и терапией карведилолом не было ($p > 0,05$). При назначении небиволола имеется значимое снижение эндотелина-1 с достоверной прямой связью между степенью снижения концентрации вазоконстриктора и степенью снижения систолического давления ($r=0,404$, $p=0,041$).

Вывод: карведилол и небиволол снижали артериальное давление по сравнению с плацебо, они показали сходную эффективность. При назначении небиволола зафиксировано выраженное снижение вазоконстриктора эндотелина-1.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, небиволол, карведилол, бета-блокатор.

Актуальность

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения сохраняет свою актуальность [1,2]. Сегодня в арсенале кардиолога мы имеем карведилол, который является третьим поколением бета-блокаторов с сосудорасширяющими некардиоселективными свойствами, при этом у него отсутствует внутренняя симпатомиметическая активность. Данный препарат оказывает блокирующее действие на сосудистые α_1 -рецепторы, как антиоксидант, и имеет свойства антагониста кальция [3]. В противоположность ему небиволол представляет собой антагонист бета-1-селективного адренергического рецептора с окислительными (NO)-доминирующими сосудорасширяющими свойствами. Основным аспектом фармакологии небиволола является его способность к увеличению эндотелийзависимой вазодилатации через путь L-аргинина/NO [4]. Небиволол вызывает у пациентов эндотелийзависимую вазодилатацию как при нормальном артериальном давлении (АД), так и при АГ [5,6]. В настоящий момент препараты с сосудорасширяющими свойствами, такие как карведилол и небиволол, имеют благоприятный гемодинамический и метаболический профиль, чем препараты данной группы предыдущих поколений [7]. На сегодня гипотензивные эффекты карведилола и небиволола не сравнивались, что и послужило основой для нашего исследования. При этом важно учитывать эндотелиальную дисфункцию в патогенезе АГ [8], где одним из важных компонентов является увеличение продукции вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1, тромбоксан А2, простагландин F2). Мы провели сравнения антигипертензивных эффектов карведилола и небиволола у пациентов с АГ с оценкой влияния на маркеры дисфункции эндотелия.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов, из них 26 женщин, у которых впервые была диагностирована АГ без предшествующей антигипертензивной терапии.

Все прошли физикальное обследование, лабораторные анализы, электрокардиографию, рентгенография грудной клетки, трансторакальную эхокардиографию

и осмотр окулиста. Из исследования исключались пациенты с поражением органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, почечная дисфункция, цереброваскулярные события), вторичной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, нарушением электролитного баланса, системными заболеваниями, предыдущим антигипертензивным лечением, печеночной недостаточностью, а также беременностью.

Были даны рекомендации по модификации образа жизни и прием плацебо (1 таблетка 1 раз в день), через 10 дней после этого проводился суточный мониторинг артериального давления в амбулаторном режиме. После курса плацебо уровень среднего систолического артериального давления (САД) составил >130 мм рт. ст. и / или среднего диастолического АД (ДАД) >85 мм рт.ст. Все дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалы и методы

Нами были рандомизированы 60 человек с использованием случайного метода, затем в течение месяца курс лечения с одним из препаратов: плацебо, карведилол 25 мг или небиволол 5 мг, назначаемые один раз в день утром. Каждая группа состояла из равных групп пациентов ($n = 20$) при разных дозах препаратов.

Все пациенты прошли суточный мониторинг артериального давления с использованием осциллометрического устройства, измерения каждые 30 минут. Ночное время промежутков времени между 22:00 и 06:00. Первичными исходными переменными были дневные и ночные уровни пульсового давления (ПД), систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). С целью оценки функции эндотелия определяли уровень активности эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ проводился с использованием Statistica 8,0. Данные представлены как среднее \pm SD. Однородное распределение с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Анализ дисперсии (MANOVA) использовалось для сравнения более двух измерений в пределах той же группы.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов исследования

Пациент, количество	60
Возраст, лет	45,9 ± 11,8
Мужчина, n (%)	34 (56,6%)
Индекс массы тела, кг / м ²	28±5
САД, мм рт.ст.	141±7,5
ДАД, мм рт.ст.	92,4±7,7
ПД, мм рт.ст.	46,7±7,7
ЧСС, ударов / мин.	75,0±5,5
САД, день, мм рт.ст.	144±9
ДАД, день, мм рт.ст.	95,8±9,0
САД, ночь, мм рт.ст.	133±9,6
ДАД, ночь, мм рт.ст.	83,9±8,5
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,39±0,6

Таблица 2. Сравнение средних показателей суточного мониторирования АД и уровня эндотелина-1 после плацебо, карведилола и небиволола

Показатели	Плацебо (P)	Карведилол (C)	*pP vs C	Небиволол (N)	*pP vs N	**F и p
САД, мм рт. ст.	143,9±8,9	133,9±9,2	<0,05	134,4±8,8	<0,05	F=51,9 p<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	94,4±9,2	86,7±8,6	<0,05	85,4±7,4	<0,05	F=33,5 p<0,0001
ПД, мм рт. ст.	47,4±7,2	45,2±7,9	>0,05	45,2±6,9	>0,05	p>0,05
Дневное САД, мм рт. ст.	146,3±10,4	136,4±9,6	<0,05	137,5±8,0	<0,05	F=29 p<0,0001
Дневное ДАД, мм рт. ст.	97,4±10,0	90±10	<0,05	89,0±7,2	<0,05	F=21,1 p<0,0001
Дневное ПД, мм рт. ст.	48,7±6,0	46,2±7,8	>0,05	48,3±5,0	>0,05	p>0,05
Ночное САД, мм рт. ст.	139,7±11,0	128±10	<0,05	129,7±11,6	<0,05	F=23 p<0,0001
Ночное ДАД, мм рт. ст.	88,7±9,0	80±8	<0,05	80±9	<0,05	F=33,5 p<0,0001
Ночное ПД, мм рт. ст.	51±9	49±9	>0,05	51±11	>0,05	p>0,05
ЧСС, уд/мин	78,8±5,2	68,2±5,2	<0,05	65,1±4,2	<0,05	F=115 p<0,01
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,38±0,5	0,34±0,09	<0,05	0,27±0,05	<0,05	F=42,3 p<0,0001

Данные представлены как среднее ± SD
* Тест MANOVA
** Значения F и p для взаимодействия групп карведилола и небиволола

Результаты

Всего обследовали 26 женщин и 34 мужчин, средний возраст составил 45,9 ± 11,8 года (диапазон 25–63 года). Среднее значение индекса массы тела составлял 28±5 кг/м² (таблица 1). Показатели пульсового, систолического, диастолического АД как в дневное, так и ночное время в обоих режимах приема лекарств по сравнению с плацебо представлены в таблице 2.

Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) значительно уменьшилась (p<0,05) после начала как кар-

ведилола, так и небиволола по сравнению с плацебо. Оба препарата уменьшали уровни средних САД и ДАД по сравнению с плацебо. Однако существенной разницы в уменьшении (p>0,05) систолического, либо диастолического АД между небивололом и карведилолом не зафиксировано. Оба препарата не превосходили друг друга в эффективности снижения артериального давления. Все респонденты завершили период исследования без каких-либо видимых побочных эффектов.

При оценке функции эндотелия уровень эндотелина-1 достоверно не различался у мужчин и женщин (0,41 (0,29;

0,68) и 0,39 (0,28; 0,72) фмоль/мл соответственно, $p=0,75$). При анализе в группе небиволола была выявлена достоверная прямая связь между степенью снижения концентрации эндотелина-1 и степенью снижения САД ($r=0,404$, $p=0,041$). По влиянию на уровень эндотелина-1 небиволол превосходил карведилол: снижение концентрации эндотелина-1 составило $\Delta = -0,1$ и $-0,04$ фмоль/мл соответственно ($p < 0,05$). Эти данные имеют важное практическое значение и свидетельствуют о том, что бетаадреноблокатор небиволол с дополнительными вазодилатирующими свойствами превосходит карведилол.

Обсуждение

Наше исследование показало, что карведилол и небиволол эффективно снижают артериальное давление по сравнению с плацебо, значимые отличия друг от друга не были зафиксированы. Бета-блокаторы третьего поколения, к которым относятся карведилол и небиволол, с их благоприятными терапевтическими профилями, составляют новый спектр в лечении гипертонии в отличие от лекарств предыдущих поколений, эффективность которых были подвергнута сомнению в клинических исследованиях по профилактике цереброваскулярных событий [9].

Наиболее распространенная доза небиволола при АГ составляет 5 мг/сут, однократный прием обусловлен относительно длинным периодом полувыведения препарата [10]. Похожее исследование было проведено в 2003 году, где у пациентов с легкой до умеренной гипертонии показало, что ежедневный прием небиволола и бисопролола было одинаков с понижением диастолического кровяное давление (небиволол $-15,7 \pm 6,4$ мм рт.ст. против бисопролола $-16,0 \pm 6,8$ мм рт.ст.). Оба препарата были эффективны в снижении артериального давления по сравнению с плацебо. [11].

В экспериментальных исследованиях *in vitro* и в исследованиях у пациентов с диабетом и АГ, карведилол увеличивал эндотелиальную вазодилатацию и уменьшал

воспаление и агрегацию тромбоцитов [12]. Эффекты при сахарном диабете при сравнении карведилола и метопролола были описаны в 2004 году [13], карведилол показал лучшее поддержание гликемического профиля при диабетической гипертензии, чем метопролол. При назначении карведилола по сравнению с метопрололом в меньшей степени прогрессировала микроальбуминурия.

Хотя оба бетаблокатора используемые в настоящем исследовании, имеют дополнительные сосудорасширяющие свойства, опосредованные через разные пути, согласно результатам исследования, похоже, что NO-опосредованная вазодилатация не превосходит вазодилатацию, опосредованной периферической блокадой α_1 -рецепторов, с точки зрения антигипертензивной эффективности. Но имеется более значимое снижение продукции вазоконстрикторной субстанции эндотелина-1 при назначении небиволола, а также взаимосвязь между степенью снижения концентрации эндотелина-1 и степенью снижения САД, что важно учитывать в прогнозе сердечно-сосудистых осложнений.

Бетаблокаторы нового поколения следует рассматривать как важные альтернативы по сравнению с бетаблокаторами старого поколения у пациентов с гипертонией, которые определенно нуждаются в дополнительных свойствах бетаблокаторов в своем антигипертензивном режиме при таких состояниях как коронарная болезнь сердца или сахарных диабет. Одним из ограничений нашего исследования может быть значительное небольшое размер исследуемой популяции.

Выводы

Согласно результатам исследования, лечение карведилолом не показывают никакого превосходства по сравнению с небивололом с точки зрения антигипертензивной эффективности, оба препарата были эффективны в снижении артериального давления по сравнению с плацебо. При назначении небиволола имеется значимое снижение эндотелина-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корягина Н. А. Изучение распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого работающего населения пермского края / Корягина Н. А., Шапошникова А. И., Рязина И. Н. // Профилактическая медицина. 2011. т. 14. № 4. с. 16–18.
2. Корягина Н. А. Динамика показателей артериального давления в пермском крае за пятилетний период с акцентом на гендерные особенности / Корягина Н. А., Мелехова О. Б., Наумов С. А., Другова М. А. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2017. № 5. С. 87–93.
3. Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Murad Y, et al. A critical review of the use of carvedilol in ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 391–401.
4. Mason RP, Jacob RF, Corbalan JJ, Szczesny D, Matysiak K, Malinski T. The favorable kinetics and balance of nebivolol-stimulated nitric oxide and peroxynitrite release in human endothelial cells. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:2050–6511.
5. Bristow M, Nelson P, Minobe W, Johnson C. Characterization of β_1 -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium. *Am J Hypertens*. 2005;18: A51–A52.

6. Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Maynard C, Baker AB, Papafaklis MI, Edelman ER, Stone PH. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2010;121:2092–2101.
7. Bhosale VV1, Inamdar SC Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jun;8(6): HC01–4. doi: 10.7860/JCDR/2014/7728.4419. Epub 2014 Jun 20.
8. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug treatment of hypertension: focus on vascular health. *Drugs*. 2016;76:1529–1550.
9. Wiysonge SC, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11.
10. Bristow M, Nelson P, Minobe W, Johnson C. Characterization of β 1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium. *Am J Hypertens*. 2005;18: A51–A52.
11. Czuriga I, Riecanaky I, Bodnar J, Fulop T, Kruzicz V, Kristof E, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 257–63.
12. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–69.
13. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–36.

© Корягина Наталья Александровна (nina11-85@mail.ru), Авдеев Алексей Викторович (svenav@mail.ru), Мелехова Оксана Борисовна (melekhova@yandex.ru), Шадрин Александр Андреевич (shadrin1903@gmail.com), Прохоров Кирилл Владимирович (kipro59@gmail.com), Наумов Сергей Александрович (san280208@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера