

Антигипертензивная терапия: фокус на центральное аортальное давление

А.Н. БЕЛОВОЛ, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., доцент

/Харьковский национальный медицинский университет/

Резюме

Антигіпертензивна терапія: фокус на центральний аортальний тиск

О.М. Біловол, І.І. Князькова

У великих клінічних дослідженнях показано, що блокатори β -адренорецепторів здатні покращувати прогноз у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Разом з тим, останнім часом піднімається питання про те, що блокатори β -адренорецепторів менш ефективно знижують ризик розвитку інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією порівняно з іншими гіпотензивними лікарськими засобами та є метаболічно небезпечними препаратами. Небіволол – блокатор β -адренорецепторів, що має низку особливих властивостей, таких як доведений позитивний вплив на центральний аортальний тиск, висока селективність, здатність збільшувати продукцію оксиду азоту ендотелієм судин. Підкреслена метаболічна нейтральність небівололу, що дозволяє застосовувати його навіть за наявності високого ризику розвитку цукрового діабету.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, гіпотензивні засоби, небіволол

Summary

Antihypertensive Therapy and Central Blood Pressure

A.N. Bilovol, I.I. Knyazkova

As large-scale clinical studies showed, the β -adrenoreceptor antagonists were able to improve the prognosis in patients with cardiovascular diseases. At the same time, as it has been shown lately, the β -adrenoreceptor blocking drugs were less efficient in the stroke risk reduction in patients with arterial hypertension, compared to other hypotensive medications. Moreover, the drugs demonstrated their metabolic unsafety. The Nebivolol is a β_1 -receptor blocker with the range of peculiarities, such as its proved positive effect on central aortal pressure, a high selectivity, and a nitric oxide-potentiating, vasodilatory effect. The Nebivolol metabolic neutrality is of great importance, as it allows administrating the drug even in patients with high risk of diabetes.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, hypotensive drugs, Nebivolol

Рост сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдающийся во всех развитых странах мира, требует пристального внимания к вопросам профилактики и эффективного лечения заболеваний сердца и сосудов. Данные исследований свидетельствуют, что артериальной гипертензией страдают около 65 млн американцев в возрасте 18–39 лет и 1 млрд людей во всем мире. Артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и мозгового инсульта.

Изменения сосудов эластического типа (аорта, легочная артерия и отходящие от них крупные артерии) является важным звеном патогенеза при АГ. В норме эластические свойства указанных сосудов, особенно аорты, способствуют сглаживанию периодических волн крови, производимых левым желудочком в период систолы и их преобразованию в непрерывный периферический кровоток. Эластические свойства аорты модулируют функцию левого желудочка, уменьшая посленагрузку на него и его конечный систолический и диастолический объем. Это ведет к уменьшению напряжения стенок левого желудочка, в результате чего улучшается трофика наиболее чувствительных к гипоксии субэндокардиальных слоев миокарда и улучшается коронарный кровоток.

Одной из значимых характеристик сосудов эластического типа является жесткость, которая определяет способность артериальной стенки к сопротивлению деформации. Жесткость сосу-

дистой стенки зависит от возраста, выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволюции важнейших структурных белков эластина и фибулина, возрастного повышения жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон и от уровня артериального давления (АД). В ряде исследований подчеркивается роль воспаления в патогенезе жесткости крупных артериями.

Классическим маркером артериальной жесткости/эластичности крупных сосудов является скорость пульсовой волны (СПВ). Величина этого показателя в значительной степени зависит от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу и ее эластичности. Чем растяжимее сосуд, тем медленнее распространяется и быстрее ослабевает пульсовая волна и наоборот – чем ригиднее и толще сосуд и меньше его радиус, тем выше СПВ. В норме СПВ в аорте равна 4–6 м/с, в менее эластичных артериях мышечного типа, в частности лучевой, – 8–12 м/с. «Золотым стандартом» оценки ригидности аорты считается СПВ между сонной и бедренной артериями.

Центральное (аортальное) и периферическое артериальное давление

В нормальной артериальной системе после сокращения желудочка в систолу пульсовая волна направляется из места возникновения (аорта) в крупные средние, а затем мелкие сосу-

ды с определенной скоростью. По пути прохождения пульсовая волна встречается с разными препятствиями (например, бифуркации, резистивные сосуды, стенозы), приводящими к появлению отраженных пульсовых волн, направляющихся к аорте. При достаточной эластичности крупных сосудов, прежде всего аорты, отраженная волна поглощается.

Сумма прямой и отраженных пульсовых волн отличается на разных сосудах, в результате АД, в первую очередь – систолическое АД (САД), отличается в различных магистральных сосудах и не совпадает с измеренным на плече. Степень увеличения САД в периферических артериях относительно САД в аорте сильно варьирует у разных субъектов и определяется модулем эластичности изучаемых артерий и удаленностью места измерения. В силу этого манжеточное давление в плечевой артерии далеко не всегда соответствует давлению в нисходящей аорте. Определенный вклад в повышение АД в плечевой артерии относительно АД в аорте вносит повышение жесткости ее стенки, значит – необходимость создания большей компрессии в манжете. В отличие от периферического АД, уровень центрального АД модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла и, таким образом, является показателем, косвенно отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла.

Наибольшее прогностическое значение имеет АД в восходящей и центральной частях аорты, или центральное АД. В случае увеличения жесткости (снижении эластичности) аорты отраженная волна не поглощается в достаточной мере и, как правило, в связи с более высокой СПВ возвращается в период систолы, что приводит к увеличению центрального САД. Последствием усилившейся ригидности и повышения центрального АД является изменение посленагрузки на левый желудочек и нарушение коронарной перфузии, что приводит к гипертрофии левого желудочка, повышению потребности миокарда в кислороде.

В последние годы появились специальные методики (например, апplanationная тонометрия лучевой или сонной артерий), позволяющие зафиксировать такие детерминанты пульсового давления, как пульсовая (колебания артериальной стенки от сердца к резистивным сосудам) и отраженная (колебания артериальной стенки от резистивных сосудов к сердцу) волны, и с помощью компьютерной обработки при регистрации колебаний лучевой артерии рассчитать значения центрального давления в аорте (рис. 1).

Помимо величины центрального АД существует показатель прироста давления, индекс аугментации (усиления, Ax) выражающийся в процентах, который определяется как разница давлений между первым, ранним пиком (вызванным сердечной систолой) и вторым, поздним (появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны) систолическим пиком, деленная на центральное пульсовое давление.

Таким образом, центральное аортальное давление является расчетным параметром гемодинамики, зависящим не только от сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления, но и от структурно-функциональных характеристик магистральных артерий (их эластических свойств). Различия между уровнем центрального и периферического САД наиболее отчетливо выражены в молодом возрасте и снижаются у пожилых людей. Показано, что центральное АД, особенно центральное пульсовое давление, и индекс аугментации коррелируют со степенью ремоделирования крупных артерий и СПВ как классического показателя жесткости сосудистой стенки.

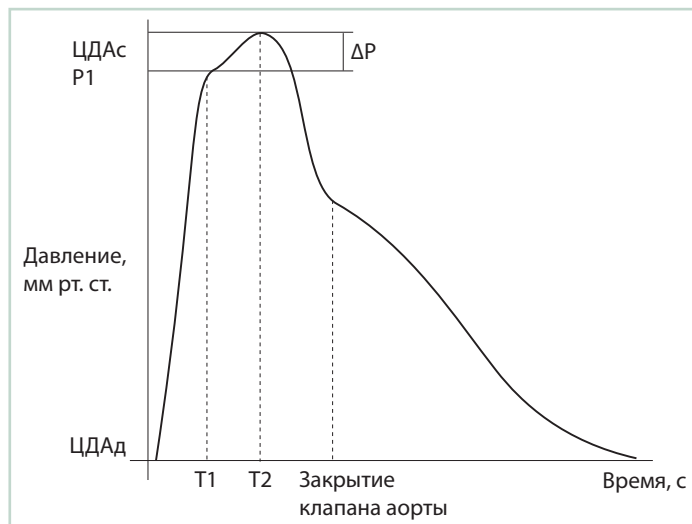


Рис. 1. График центрального давления в аорте, полученный при апplanationной тонометрии лучевой артерии. В течение 10 секунд выполняется регистрация кривой давления в лучевой артерии верхней конечности с помощью апplanationного тонометра. Данные обрабатываются с помощью программного обеспечения: вычисляется усредненная форма кривой, которая принятым математическим способом трансформируется в график центральное давление в аорте (ЦДА). Компьютерная обработка полученных кривых центрального давления позволяет определить параметры ЦДА: время до первого (T1) и второго (T2) систолических пиков волны. Давление на первом пике/изломе (P1) принимается за давление выброса, дальнейший прирост до второго пика (ΔP) означает отраженное давление, их сумма (максимальное давление во время систолы) – систолическое ЦДА (ЦДАс)

Артериальная жесткость как фактор кардиоваскулярного риска

Изменение механических свойств крупных артерий имеет четкую патофизиологическую связь с клиническими исходами. Результаты исследований свидетельствуют о том, что СПВ – показатель артериальной жесткости – может быть лучшим предиктором последующих сердечно-сосудистых событий по сравнению с известными факторами риска, такими как возраст, уровень АД, гиперхолестеринемия и сахарный диабет. Исследования с оценкой СПВ позволили установить, что увеличение артериальной жесткости является предиктором кардиоваскулярного риска у практически здоровых лиц, пациентов с сахарным диабетом, конечной стадией почечной недостаточности и пожилых людей. Продемонстрировано, что артериальная жесткость является предиктором смертности у больных АГ. Так, в популяционном исследовании Copenhagen County population продемонстрировано, что увеличение СПВ (> 12 м/с) ассоциируется с 50% увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Кроме того, прогностическое значение СПВ выявлено в японском исследовании с периодом наблюдения в среднем 8,2 года.

Установлено, что косвенные индексы аортальной жесткости и отраженной волны, такие как центральное аортальное давление и индекс аугментации, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смертности. Так, в исследовании, включавшем 1272 нормотензивных и нелеченных пациента с АГ, продемонстрировано, что центральное САД было независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности после поправки на различные факторы сердечно-сосудистого риска, включая



Небілет®

небіволол

Дані всіх міжнародних досліджень, отримані на оригінальному препараті НЕБІЛЕТ, що на відміну від інших небівололів містить 10 ізомерів у певних співвідношеннях¹

Небілет®

під еволюції
β-блокаторів



- Небіволол – єдиний безпечний кардіоселективний β-блокатор для лікування артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі й цукровому діабеті²
- Небіволол може бути рекомендований для лікування хворих на серцеву недостатність незалежно від фракції викиду³

ПРОГРЕС НЕ ЗУПИНИТИ



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

¹Siebert C.D. et al. Stereochemical Comparison of Nebivolol with other β-Blockers // Chirality. 2008 Feb; 20(2): 103-9.

²ESH/ESC Guidelines // J. Hypertens. 2007, 25: 1105-87.

³European Heart Journal (2005) 26, 223.

массу миокарда левого желудочка и определение толщины комплекса «интима-медиа» при ультразвуковом исследовании сонных артерий. Более того, больные с высоким аортальным давлением имеют худший кардиоваскулярный прогноз, чем больные с более эффективным контролем центрального аортального давления.

Увеличение жесткости аорты также является независимым предиктором диастолической дисфункции у пациентов с АГ (рис. 2), а также может ограничивать толерантность к физической нагрузке при дилатационной кардиомиопатии. У пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка систолическая дисфункция и артериальная жесткость появляются с возрастом и/или с прогрессией АГ.

Повышенная артериальная жесткость связана с дисфункцией эндотелия и снижением биодоступности оксида азота (NO). Эндотелиальная дисфункция у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском может объяснить, почему эти состояния ассоциируются с повышенной артериальной жесткостью на ранних стадиях до манифестации атеромы. Следовательно, препараты, такие как небиволол, увеличивающие образование NO, позволяют уменьшить жесткость крупных артерий, что, в свою очередь, может вести к снижению сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, значение артериальной ригидности, оцененной по СПВ, для риска сердечно-сосудистых исходов продемонстрировано в ряде проспективных исследований как у больных АГ, так и в общей популяции. Начиная с 2007 года, оценка СПВ на каротидно-фemorальном сегменте рекомендуется в качестве дополнительного метода исследования по выявлению поражения органов-мишеней при АГ.

Артериальная жесткость и антигипертензивная терапия

Установлено, что антигипертензивные препараты различаются по воздействию на жесткость крупных артерий и отраженную пульсовую волну. В исследовании CAFE (Conduit Artery Function

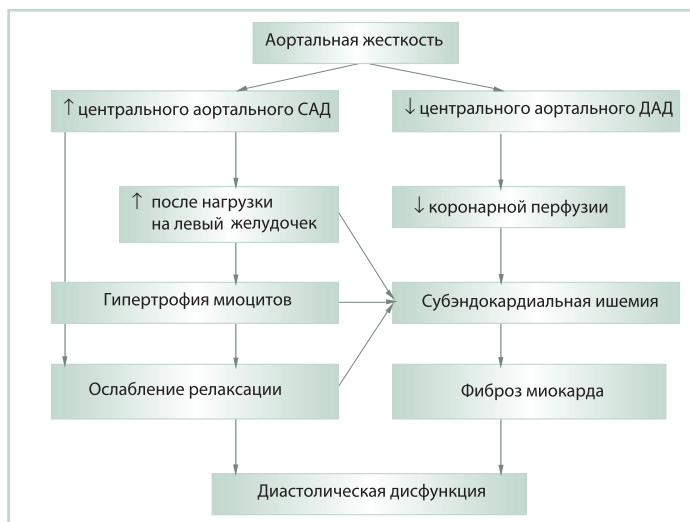


Рис. 2. Патофизиологические пути, с помощью которых жесткость аорты способствует развитию диастолической дисфункции при артериальной гипертензии

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Evaluation), являющимся фрагментом ASCOT, у 2199 пациентов с АГ изучены эффекты двух режимов комбинированной антигипертензивной терапии: антагонист кальция ± ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокатор β-адренорецепторов (β-адреноблокатор) ± диуретик в отношении характеристик артериальной ригидности и центрального АД. К окончанию исследования в обеих группах больных отмечено сходное изменение АД на плечевой артерии, но динамика центрального АД и центральной гемодинамики была различной. Так, в группе терапии, включавшей антагонист кальция ± ИАПФ, центральное САД было ниже на 4,3 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), а центральное аортальное пульсовое давление – на 3,0 мм рт.ст. ($p < 0,0001$). По влиянию на СПВ не отмечено различий в обеих группах пациентов. Это позволило заключить, что более высокое центральное АД на фоне терапии, включавшей β-адреноблокатор ± диуретик, может быть обусловлено различным влиянием на характеристики отраженной волны. Так, значения отраженной волны были выше в группе, получавшей β-адреноблокатор ± диуретик из-за брадикардии и/или периферической вазоконстрикции. Аугментационный индекс, отражающий процент прироста САД за счет волны отражения, был достоверно больше на 6,5% на фоне терапии, включавшей β-адреноблокатор ± диуретик, по сравнению с комбинацией антагонист кальция ± ИАПФ. Такое различие эффектов антигипертензивной терапии в отношении центрального АД обсуждалось в качестве одного из объяснений результатов исследования ASCOT-BPLA, в котором продемонстрированы преимущества комбинации антагонист кальция/ИАПФ в отношении снижения общей смертности над комбинацией β-адреноблокатор/тиазидный диуретик.

Представляют интерес результаты исследования REASON, в котором сравнивалось влияние годичной терапии β-адреноблокатором (атенолол) с комбинацией ИАПФ/тиазидный диуретик на центральное САД и центральное пульсовое давление. При подобном снижении диастолического АД в обеих группах пациентов отмечено более выраженное снижение периферического (на плечевой артерии), центрального (на каротидной артерии) САД и пульсового давления под действием комбинации ИАПФ/диуретик. Большему снижению центрального пульсового давления на фоне комбинации ИАПФ/диуретик соответствовало более выраженное уменьшение массы миокарда левого желудочка. Оба режима терапии приводили к подобному уменьшению аортальной СПВ вследствие сопоставимого снижения среднего и диастолического АД. Основное различие между группами заключалось в том, что комбинация ИАПФ/диуретик в отличие от атенолола вызывала снижение индекса аугментации на сонной артерии – маркер отраженной волны с сонной артерии.

Таким образом, антигипертензивные препараты оказывают различное влияние на жесткость крупных артерий и отраженную волну, которая не всегда изменяется в том же направлении.

Блокаторы β-адренорецепторов в лечении артериальной гипертензии

Данные рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ монотерапия β-адреноблокаторами и диуретиками столь же эффективна в снижении АД, как и применение ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов. У пациентов с АГ, ассоциированной с сердечной недостаточностью или сахарным диабетом, лечение β-адреноблокаторами предпочтительно в связи с наличием у

этой группы препаратов антиатерогенных, антиаритмических и антиишемических свойств. В клинических исследованиях продемонстрировано благоприятное влияние β -адреноблокаторов у больных с ишемической болезнью сердца, после перенесенного инфаркта миокарда и пациентов с сахарным диабетом. Обеспокоенность по поводу применения β -адреноблокаторов как препаратов первой линии при АГ стимулировал мета-анализ, в котором было установлено, что β -адреноблокаторы не оказывают существенного влияния на снижение сердечно-сосудистых событий, особенно инсульта, по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Однако три четверти исследований, включенных в мета-анализ, анализировали β -адреноблокатор атенолол (другие – пропранолол, окспренолол, метопролол, пиндолол). Продemonстрировано, что у пациентов с АГ длительная терапия атенололом не снижает смертность от всех причин по сравнению с другими лекарственными средствами. Конечно, это заставляет задуматься о выборе гипотензивного препарата.

В рекомендациях по диагностике и лечению АГ указывается, что существенной проблемой при лечении так называемыми «классическими» кардиоселективными β -адреноблокаторами является их неблагоприятное метаболическое действие (дислипидемия, снижение толерантности к глюкозе), поэтому их не рекомендуется назначать лицам с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного диабета, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками. Мнение экспертов в ESC/EASD Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Disease следующее: «...у пациентов с АГ и установленным диагнозом сахарного диабета β -адреноблокаторы должны оставаться частью терапевтического воздействия для достижения эффективного контроля АД», а при подборе β -адреноблокатора для лечения таких пациентов следует тщательно учитывать все свойства того или иного конкретного препарата: β -селективность и дополнительные не связанные с β -блокадой свойства (α -блокада, влияние на экспрессию NO-синтазы, влияние на показатели гемодинамики и др.). Так, у β -адреноблокаторов третьего поколения неселективного карведилола и высокоселективного небиволола не отмечено негативного влияния на гликемический профиль и наблюдалось нейтральное действие на метаболизм липидов у пациентов с АГ и сахарным диабетом. В связи с этим Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) признает преимущества вазодилатирующих свойств карведилола и небиволола и подтверждает, что эти препараты могут оказывать благоприятное влияние у пациентов с АГ и сахарным диабетом. Таким образом, при выборе β -адреноблокатора в качестве антигипертензивного препарата у больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний большое значение имеет знание характеристик конкретного препарата.

Блокаторы β -адренорецепторов третьего поколения (лабеталол, карведилол, небиволол) снижают АД посредством уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (вазодилатация) вместо снижения сердечного выброса, наблюдающегося у препаратов ранних генераций. Вазодилатирующие свойства небиволола, в отличие от других β -адреноблокаторов третьего поколения, оказывающих сосудорасширяющее действие за счет α_1 -адреноблокирующей активности, могут быть объяснены способностью небиволола увеличивать биодоступность оксида азота (NO), что подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с АГ. Экспериментально установлено, что небиволол улучшает

эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции NO путем стимуляции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и уменьшения окислительной инактивации NO. Следовательно, небиволол обладает значимыми защитными свойствами NO. Продemonстрированы антиоксидантные свойства небиволола и его нейтральное и в ряде случаев благоприятное воздействие на углеводный и липидный обмен. Кроме того, у небиволола отмечены антипролиферативные свойства, потенциально важные в плане регрессии структурных изменений сосудов, часто наблюдающихся у пациентов с АГ. Следовательно, NO-опосредованные эффекты небиволола могут теоретически привести к реверсированию эндотелиальной дисфункции, снижению жесткости крупных артерий и системного сосудистого сопротивления.

Влияние β -адреноблокаторов на артериальную жесткость

Клинические исследования по динамике аортальной жесткости под влиянием β -адреноблокаторов у здоровых добровольцев и пациентов с АГ немногочисленны. Однако имеющиеся данные позволяют говорить о том, что все «классические» β -адреноблокаторы от атенолола до бисопролола оказывают негативное воздействие на показатели центральной гемодинамики. В сравнительном исследовании бисопролола в дозе 10 мг, пропранолола в дозе 40 мг и плацебо, проведенном на здоровых добровольцах, было показано, что оба препарата существенно снижали САД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в сравнении с плацебо. Под влиянием обоих β -адреноблокаторов выявлено снижение скорости кровотока в плечевой и бедренной артериях, что, по-видимому, обусловлено снижением сердечного выброса. Вместе с тем, пропранолол увеличивал сосудистое сопротивление плечевой артерии, бисопролол на данный показатель не влиял. При этом оба препарата индуцировали равное увеличение сосудистого сопротивления бедренной артерии.

Различное влияние β -адреноблокаторов на центральное и периферическое АД может быть связано с изменением ЧСС, а также наличием или отсутствием вазодилатирующих свойств. В рандомизированном перекрестном исследовании, включавшем 20 здоровых добровольцев, проанализирована динамика центрального и периферического АД, сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления в острой фармакодинамической пробе с селективным β -адреноблокатором бисопрололом (в дозе 20 мг), неселективным β -адреноблокатором пропранололом (в дозе 80 мг) в покое и при физической нагрузке. В условиях покоя оба β -адреноблокатора снижали САД на плечевой артерии, но не влияли на центральное САД (по сравнению с плацебо). При физической нагрузке отмечено существенное снижение САД на плечевой артерии (на $19,9 \pm 4,3$ мм рт. ст. и $23,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. при применении пропранолола и бисопролола соответственно, при нагрузке 100 Вт, все $p < 0,0001$) при отсутствии достоверного изменения центрального САД и периферического сосудистого сопротивления. Таким образом, у здоровых лиц в состоянии покоя и при физической нагрузке острая блокада β -адренорецепторов с помощью пропранолола и бисопролола не снижает центральное АД.

Анализ шести исследований с изучением влияния монотерапии β -адреноблокаторами на плечевое и центральное АД позволил заключить, что β -адреноблокаторы в меньшей степени снижают центральное аортальное давление, чем АД, измеренное

на плечевой артерии. Это неблагоприятно отражается на амплитуде пульсового давления (соотношение плечевого к центральному пульсовому давлению): при заданном уровне АД на плечевой артерии уровень центрального аортального давления оказывается соответственно выше. При этом в большинстве исследований использовался атенолол, однако имеются сообщения об аналогичном действии на уровень центрального АД бисопролола. Очевидно, именно эти данные способствовали тому, что с 2007 года в Европейских рекомендациях по лечению АГ бисопролол рассматривается как «традиционный», или «классический» β -адреноблокатор со всеми присущими данному подклассу β -адреноблокаторов ограничениями к клиническому применению. Так, в исследовании Deary и соавторов проведено сравнение антигипертензивной эффективности и центральной аортальной пульсовой волны при использовании различных гипотензивных средств (антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг, α -адреноблокатор доксазозин в дозе 4 мг, ИАПФ лизиноприл в дозе 10 мг, β -адреноблокатор бисопролол в дозе 5 мг, тиазидный диуретик бендрофузид в дозе 2,5 мг) и плацебо. Установлено, что бисопролол вызывал наибольшее снижение АД, но в отличие от других препаратов приводил к росту индекса аугментации. Такой парадоксальный ответ на бисопролол был связан с трехкратным увеличением плазменного уровня мозгового натрийуретического пептида, подтверждая, что повышение индекса аугментации сопровождалось возрастанием посленагрузки на левый желудочек.

Аналогичные данные были получены в перекрестном рандомизированном исследовании D. Neal и соавторов, в котором проведено сравнение влияния дигидропиридинового антагониста кальция (амлодипина), β -адреноблокатора (бисопролола) и ИАПФ (лизиноприла) на периферическое и центральное АД и индекс аугментации у пациентов с АГ после трансплантации печени. Установлено, что при одинаковом снижении периферического САД во всех группах пациентов индекс аугментации увеличивался только при лечении β -адреноблокатором. Такое изменение индекса аугментации под действием бисопролола указывает на увеличение отраженной волны, свидетельствующее о том, что центральное аортальное давление снижается меньше, чем периферические САД. Эти данные являются важными, поскольку именно центральное аортальное давление, а не АД на плечевой артерии, определяет нагрузку на левый желудочек и коронарную перфузию.

Таким образом, в ряде исследований продемонстрировано, что все кардиоселективные невазодилатирующие β -адреноблокаторы менее эффективны в снижении центрального аортального давления, что может быть результатом меньшего влияния этого класса препаратов на жесткость аорты или в связи с их отрицательным воздействием на отраженную волну. В сравнительных исследованиях, включая проект REASON, продемонстрировано, что β -адреноблокаторы могут уменьшать жесткость аорты, но это снижение, скорее всего, является следствием снижения среднего АД. Однако почти во всех исследованиях отмечено, что β -адреноблокаторы (в частности, атенолол, бисопролол) приводят к росту аортального индекса аугментации, в то время как почти все другие антигипертензивные препараты, как правило, его снижают. Эти данные подтверждают, что «традиционные» невазодилатирующие β -адреноблокаторы увеличивают отраженную волну. В основе увеличения индекса аугментации под действием β -адреноблокаторов могут быть различные физиологические механизмы. Одним из наиболее убедительных является снижение

ЧСС в ответ на блокаду β -адренорецепторов. Снижение ЧСС увеличивает абсолютную продолжительность систолы, благодаря чему удлиняется период, в течение которого отраженная волна возвращается к аорте и увеличивает систолическое давление. Иными словами, брадикардия фактически перемещает отраженную волну от диастолы к систоле. Снижение ЧСС на каждые 10 ударов предполагает рост индекса аугментации примерно на 4% и аортального систолического давления примерно на 5 мм рт.ст. Данный момент нашел отражение в новом пересмотре Европейских рекомендаций 2009 года по лечению АГ: «В мета-анализе девяти из 22 рандомизированных контролируемых исследований β -адреноблокаторов значительная обратная корреляция была отмечена между ЧСС, достигнутой на фоне терапии β -адреноблокаторами, и сердечно-сосудистыми исходами (т.е. чем ниже ЧСС, тем выше частота исходов)». При этом в данном документе четко указывается, что «при обсуждении β -адреноблокаторов не следует игнорировать тот факт, что они не являются однородным классом и что сосудорасширяющие β -адреноблокаторы, такие как целипролол, карведилол и небиволол, как представляется, не имеют некоторых негативных свойств, указанных для других соединений». В частности тот факт, что небиволол урежает ЧСС меньше, чем другие кардиоселективные β -адреноблокаторы, признан преимуществом этого препарата: «Небиволол в дозах, вызывающих эквивалентное снижение АД, урежает ЧСС значительно меньше, чем атенолол, и из-за меньшей брадикардии в сочетании с периферической вазодилатацией лучше воздействует на центральное АД, чем атенолол».

Тот факт, что β -адреноблокаторы третьего поколения могут иметь больше возможностей для снижения центрального аортального давления, подтверждается современными научными данными.

В эксперименте С. McEniery и соавторы в условиях *in vivo* провели сравнение β -адреноблокаторов небиволола и атенолола на СПВ. При внутриартериальном введении небиволола наблюдалось достоверное снижение СПВ, при этом атенолол не влиял на данный показатель ($p=0,11$), несмотря на снижение среднего АД. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что небиволол, в отличие от атенолола, повышает артериальную растяжимость благодаря действию небиволола на образование оксида азота. Авторы заключили, что применение небиволола может быть предпочтительным в условиях повышенной жесткости крупных артерий, таких как изолированная систолическая гипертензия.

Kelly и соавторы первыми признали потенциальные преимущества вазодилатирующих β -адреноблокаторов перед атенололом в снижении центрального давления. Они сравнили эффект 12-недельной терапии атенололом с дилевалолом (изомером лабеталола, который в настоящее время не используется в клинической практике) у пациентов с АГ. Оба препарата приводили к эквивалентному снижению АД на плечевой артерии и жесткости крупных артерий, но индекс аугментации более значимо уменьшался на фоне терапии дилевалолом, чем атенололом.

В исследовании Mahmud и Feely, включавшем 40 пациентов с нелеченной АГ, проведено сравнение эффектов атенолола и небиволола на показатели артериальной жесткости (по данным СПВ на каротидно-фemorальном сегменте) и аугментационный индекс. Оба препарата вызвали эквивалентное снижение АД на плечевой артерии, однако пульсовое давление в аорте снижалось в большей степени в группе небиволола (51 ± 2 до 35 ± 2 мм рт. ст., $p < 0,01$), чем у пациентов, принимавших атенолол (54 ± 3 до 43 ± 3 мм рт. ст., $p < 0,05$). В обеих группах наблюдалось

значительное снижение СПВ, но достоверное уменьшение индекса аугментации наблюдалось только при лечении небивололом. Атенолол также оказывал негативное воздействие на показатели пульсового АД. Под влиянием атенолола более значимо снижалась ЧСС (на 14 ± 3 уд./мин в группе атенолола против 8 ± 2 уд./мин при лечении небивололом, $p < 0,05$). Предполагается, что небиволол благодаря увеличению локальных уровней NO, в отличие от атенолола, вызывает снижение сопротивления мелких артерий, и уменьшение интенсивности отраженной волны. Авторы пришли к выводу, что данные свойства оказывают важное влияние на гемодинамику, подтверждая, что в этом отношении β -адреноблокаторы не могут рассматриваться как однородная группа. Dhakam и соавторы сравнили эффект 5-недельной терапии небивололом с атенололом у 16 больных с изолированной систолической гипертензией. Оба препарата снижали периферическое АД подобным образом и уменьшали жесткость аорты. Вместе с тем, небиволол более существенно снижал аортальное пульсовое давление, чем атенолол. В другом исследовании у пациентов с АГ проведено сравнение эффектов небиволола и эналаприла на чувствительность к инсулину, показатели гемодинамики и артериальную жесткость. Поскольку различий в обеих группах не наблюдалось, авторы заключили, что небиволол подобно эналаприлу благоприятно влияет на артериальную податливость и метаболизм глюкозы у пациентов с АГ.

Итак, снижение отраженной волны на фоне использования вазодилатирующих β -адреноблокаторов, в частности небиволола, компенсирует неблагоприятный рост индекса аугментации, зависящего от ЧСС, отмеченный с «традиционными» β -адреноблокаторами. Кроме того, снижение ЧСС, как правило, меньше на фоне кардиоселективных вазодилатирующих препаратов.

В целом можно заключить, что благоприятные эффекты на показатели артериальной жесткости и эндотелиальную функцию являются важным достоинством небиволола, принципиально отличающим его от «традиционных» кардиоселективных β -адреноблокаторов.

Таким образом, изучение структурно-функциональных характеристик магистральных артерий позволяет более точно установить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и может использоваться в качестве маркера эффективности медикаментозной терапии. Антигипертензивные препараты различаются по влиянию на структурно-функциональные характеристики магистральных артерий, в том числе на центральное аортальное давление. Установлено, что при приеме наиболее селективного β_1 -адреноблокатора небиволола с вазодилатирующими свойствами, обусловленными увеличением биодоступности NO и благоприятным влиянием на эндотелиальную функцию, наблюдается уменьшение артериальной жесткости и снижение центрального аортального давления. Эти эффекты небиволола, наряду с антипролиферативными и эндотелийпротективными свойствами, а также нейтральным или благоприятным влиянием на метаболизм углеводов и липидов, открывают широкие перспективы для его клинического применения в терапии АГ и сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы находится в редакции.