

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Luc M. Van Bortel¹, Francesco Fici², Flavio Mascagni³

¹Heymans Institute of Pharmacology, Ghent University, Гент, Бельгия; ²Department of Experimental Medicine, Excellence Research Center for Cardiovascular Disease, 2nd University of Naples, Неаполь, Италия; ³Cast and Trial, Ареццо, Италия

Резюме

Цель исследования: Снижение АД до нормального уровня без ухудшения качества жизни является основным в снижении риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Результаты недавних исследований послужили поводом для оспаривания роли антагонистов β -адренорецепторов (β -блокаторов) как препаратов первого выбора при лечении артериальной гипертензии. Небиволол — высокоселективный β_1 -блокатор третьего поколения, который вызывает вазодилатацию путем высвобождения оксида азота (NO). В данном мета-анализе сравнивали эффективность и переносимость небиволола по сравнению с другими антигипертензивными препаратами и плацебо при лечении больных с артериальной гипертензией.

Методы: В мета-анализ включено двенадцать рандомизированных, контролируемых исследований, в которых небиволол, назначаемый в дозе 5 мг один раз в сутки, сравнивали с другими антигипертензивными препаратами, назначаемыми в клинически рекомендованных дозах ($n = 9$), плацебо ($n = 2$), или с антигипертензивным препаратом и плацебо ($n = 1$). Клинические исследования, выполненные до 2007 г., были отобраны в поисковой системе MEDLINE, используя ключевые слова “небиволол” и “гипертензия”.

Результаты: Степень антигипертензивного ответа (определяемая как процент больных с достигнутым целевым уровнем АД или снижением ДАД до определенного уровня) была выше при лечении небивололом, чем при лечении ингибиторами АПФ (отношение шансов [ОШ] 1.92; $p = 0.001$) и выше, чем при комбинированном лечении всеми исследованными препаратами (ОШ 1.41; $p = 0.001$) и была аналогичной антигипертензивному ответу при лечении β -блокаторами, антагонистами кальциевых каналов (АКК) и блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) — лозартаном. Кроме того, у большего процента больных, получавших небиволол, достигался целевой уровень АД, по сравнению с пациентами, получавшими лозартан (ОШ 1.98; $p = 0.004$), АКК (ОШ 1.44; $p = 0.024$) и по сравнению с комбинированным назначением антигипертензивных препаратов (ОШ 1.35; $p = 0.012$). Процент больных с возникшими побочными эффектами не отличался в группе приема небиволола и в группе приема плацебо; количество побочных эффектов при приеме небиволола было существенно ниже, чем при лечении лозартаном (ОШ 0.52; $p = 0.016$), другими β -блокаторами (ОШ 0.56; $p = 0.007$), нифедипином (ОШ 0.49; $p < 0.001$) или при комбинированном назначении других антигипертензивных препаратов (ОШ 0.59; $p < 0.001$).

Заключение: Результаты предшествующих фармакокинетических исследований показали, что небиволол в дозе 5 мг, возможно, не идентичен в полной мере классическим β -блокаторам, так как обладает дополнительным антигипертензивным действием, связанным с вазодилатацией вследствие высвобождения эндотелиального NO. Проведенный мета-анализ показал, что небиволол в дозе 5 мг оказывал аналогичный или более лучший антигипертензивный эффект и частоту нормализации АД, чем другие группы антигипертензивных препаратов или комбинация иных гипотензивных препаратов, при переносимости, аналогичной переносимости плацебо и более лучшей переносимостью, чем переносимость лозартана, АКК, других β -блокаторов и комбинации других антигипертензивных препаратов. Хотя и не абсолютно, но данный мета-анализ показал, что небиволол в дозе 5 мг, вероятно, будет иметь преимущества по сравнению с используемыми антигипертензивными средствами и может быть препаратом первого выбора при лечении артериальной гипертензии.

Роль антагонистов β -адренорецепторов (β -блокаторов) как препаратов первого выбора при лечении не осложненной артериальной гипертензии была подвергнута сомнению, главным образом потому, что применение атенолола [1] и некоторых других короткодействующих β -блокаторов [2] оказывало менее значимое влияние на снижение летальности,

чем использование других антигипертензивных препаратов при лечении больных с неосложненной гипертензией. В частности, результаты исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) и исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) показали, что атенолол уступает лозартану [3] и амлодипину/периндоприлу [4]

в предупреждении основных сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией. До конца неясно, можно ли полученные результаты экстраполировать на все β -блокаторы.

Небиволол отнесен к β -адреноблокаторам, однако его гипотензивное действие, частично, обусловлено не β -блокадой [5], а периферической вазодилатацией, связанной с высвобождением оксида азота (NO) из эндотелия [6,7]. Хотя некоторые β -блокаторы третьего поколения обладают вазодилатирующими свойствами, лишь небиволол вызывал вазодилатацию путем высвобождения NO, демонстрируя тем самым уникальный двойной механизм действия, отличающий его от других β -блокаторов, таких как атенолол. Высвобождение NO оказывает протективное действие на эндотелий и наряду со снижением АД может привести к дополнительным благоприятным эффектам при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Вместе с тем, какие-либо убедительные клинические доказательства, подтверждающие это предположение, отсутствуют [8].

Кроме того, небиволол является высоко селективным β_1 -блокатором [9], и его фармакологический профиль значительно отличается от фармакологического профиля классических β -блокаторов, таких как атенолол, метопролол и бисопролол [10]. В отличие от классических β -блокаторов, небиволол улучшает чувствительность к инсулину [11], а также оказывает антиоксидантное действие [12]. Кроме того, небиволол, в целом, хорошо переносится [13], его влияние на холестерин липопротеидов высокой плотности (Х-ЛПВП) не отличался от действия атенолола у больных с мягкой и умеренной гипертензией без метаболического синдрома [14]. С другой стороны, карведилол, другой нетипичный β -блокатор, также оказывает благоприятное действие на метаболизм, в том числе метаболизм липидов, что сопровождается увеличением уровня Х-ЛПВП и улучшением чувствительности к инсулину [15,16], а также, как и небиволол, оказывает антиоксидантное действие [17].

Главные цели в лечении гипертензии — предупреждение сердечно-сосудистых осложнений и летальности, а также сохранение качества жизни [18–20]. Последнее также улучшает приверженность к лечению и, таким образом, улучшает эффективность лечения [21]. Фармакологические свойства препарата, используемого при лечении гипертензии, важны для улучшения клинических результатов лечения [22]. В исследовании LIFE, кроме антигипертензивного действия лозартана [3], выявлена его способность снижать летальность и осложнения заболевания. Результаты исследования PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) показали, что ингибитор АПФ периндоприл предупреждает возникновение острого инсульта у больных с цереброваскулярными заболеваниями, как при высоком

артериальном давлении, так и при нормальным артериальным давлением [23]. Для того, чтобы достичь целевого уровня АД, указанного в рекомендациях по лечению, необходимо, как правило, использование нескольких антигипертензивных препаратов. Применение одного антигипертензивного препарата редко приводит к нормализации АД. Вместе с тем, сложные схемы медикаментозного лечения могут отрицательно повлиять на приверженность к приему лекарственных препаратов [24]. Возможно, что лекарственные препараты, оказывающие выраженное гипотензивное действие и не обладающие существенными побочными эффектами, могут снизить количество принимаемых таблеток для достижения целевого уровня АД [25].

Данное исследование является мета-анализом, изучающим антигипертензивную эффективность и переносимость небиволола в сравнении с другими антигипертензивными препаратами и плацебо у больных гипертензией.

Методы

Выявление и отбор клинических исследований

Клинические исследования были отобраны в поисковой системе MEDLINE вплоть до 2007, используя ключевые слова «небиволол» и «гипертензия». Рассматривались лишь исследования, в которых использовался небиволол в суточной дозе 5 мг. Поиск сопровождался отображением на экране выявленных статей, особо изучались обзорные статьи. В анализ включали рандомизированные, контролируемые исследования больных с эссенциальной гипертензией, в которых в качестве контроля использовалось плацебо или активные антигипертензивные препараты (β -блокаторы, антагонисты кальциевых каналов [АКК], ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина [БРА]). Число пациентов в проводимом исследовании должно было быть, по меньшей мере, 25 и продолжительность исследования не меньше 1 месяца. Исследования должны были быть опубликованы на английском языке. Из анализа исключались исследования без описания программы, а также исследования с неадекватным описанием режимов дозирования, антигипертензивного действия, побочных эффектов или статистического анализа. Из анализа исключались также реферативные сообщения и обзоры, в которых использовалось комбинированное назначение лекарственных препаратов с самого начала выполнения исследования. Все клинические исследования анализировались двумя независимыми экспертами и, в случае, несогласующейся оценки, подобные исследования не включались в анализ.

Статистика

Сравнение между небивололом, плацебо, и активными препаратами было выполнено с помощью

мета-анализа (с использованием модели Mantel-Haenszel) с учетом случайных факторов, наблюдаемых в индивидуальных исследованиях.

Анализировали следующие параметры: (I) среднее снижение АД по сравнению с исходным уровнем; (II) процент больных, положительно ответивших на лечение в конце исследования; (III) процент больных с нормализованным АД в конце исследования; (IV) процент больных с побочными эффектами и (V) процент больных, прекративших лечение из-за возникших побочных эффектов. Те показатели в процентах, которые не были представлены в исследованиях, вычисляли по имеющимся абсолютным данным. Абсолютное количество больных вычисляли на основании представленных только процентных показателях.

Для каждого исследования вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ и значение показателя p .

ОШ, относительный риск (ОР) и степень различия (СР) с 95% ДИ и показателем p определяли для результатов, полученных во всех исследованиях. Отсутствие различий между показателями ОШ в исследованиях оценивали с помощью показателя различий χ^2 . Значение показателя в 5% расценивалось как α риск.

Результаты

Двенадцать клинических исследований соответствовали критериям включения и были отобраны для мета-анализа [26-37]. Характеристика этих исследований представлена в табл. 1.

Все исследования были двойными-слепыми,

в которые включались больные с артериальной гипертонией, за исключением одного исследования, которое было просто слепое [34]. В двух исследованиях сравнили небиволол с плацебо [26,27], в трех — с атенололом, метопрололом или бисопрололом [32-34], в одном — с плацебо и атенололом [28], в одном — с лозартаном [31], в двух — с эналаприлом или лизинаприлом [29,30] и в трех — с нифедипином или амлодипином [35-37]. В целом, 1269 пациентов лечили небивололом, 248 — плацебо и 1136 — активным препаратом сравнения (табл. 1).

Процент больных, положительно ответивших на лечение небивололом или другим препаратом сравнения показан на рис. 1. Процент больных, положительно ответивших на лечение, был исследован в девяти исследованиях, изучавших препараты сравнения. Показатели пациентов, положительно ответивших на лечение и нормализовавших АД, представлены в табл. 1. Процент больных, положительно ответивших на лечение, был значительно выше при использовании небиволола ($p = 0.001$), чем при использовании ингибиторов АПФ. Различия в проценте больных, положительно ответивших на лечение небивололом, БРА, β -блокаторами и АКК были статистически недостоверными. Определение ОШ для всех исследований в целом, выявило существенное преимущество небиволола, с 6% различием (ОШ 1.41; 95% ДИ 1.15, 1.73; $p = 0.001$). На рис. 2 представлены данные по нормализации АД в сравнительных исследованиях. В восьми исследованиях указывался процент больных с нормализацией АД. В пяти исследованиях нормализация АД определя-

Исследование	Небиволол (%)	Контроль (%)	Нижний показатель	ОШ	Верхний показатель	Показатель p
Agabiti Rosei и др. ^[30]	94	90	0.29	1.83	11.78	0.518
Van Nueten и др. ^[29]	70	55	1.29	1.93	2.88	0.001
ИАПФ (2 исследования)	74	59	1.30	1.92	2.85	0.001
Van Bortel и др. ^[31]	65	58	0.84	1.35	2.15	0.212
БРА (1 исследование)	65	58	0.84	1.35	2.15	0.212
Czuriga и др. ^[34]	92	90	0.58	1.34	3.06	0.492
Grassi и др. ^[33]	85	79	0.72	1.48	3.03	0.284
Uhlir и др. ^[32]	82	82	0.42	1.01	2.39	0.987
ББ (3 исследования)	87	84	0.81	1.29	2.04	0.283
Lacourciere и др. ^[36]	69	59	0.47	1.56	5.12	0.464
Mazza и др. ^[37]	88	86	0.46	1.14	2.79	0.781
Van Nueten и др. ^[35]	70	67	0.77	1.16	1.75	0.486
АКК (3 исследования)	75	72	0.83	1.19	1.70	0.350
Объединенные результаты (9 исследований)	77	71	1.15	1.41	1.73	0.001

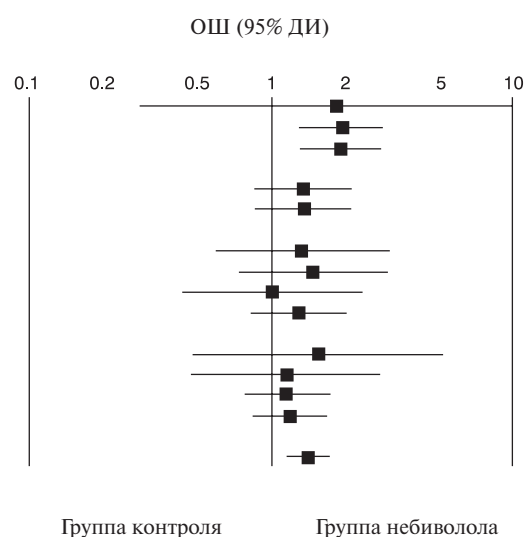


Рис. 1. Процент больных, положительно ответивших на лечение небивололом в сравнении с другими антигипертензивными препаратами [29-37]; ИАПФ — ингибиторы АПФ; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ББ — антагонисты β -адренорецепторов; АКК — антагонисты кальциевых каналов. Объединенные результаты — объединенные результаты всех исследований; контрольный препарат — гипотензивное средство, используемое в исследовании как препарат сравнения; нижний показатель — нижний предел 95% ДИ ОШ; ОШ — отношение шансов; показатель p — показатель достоверности различий между небивололом и препаратом сравнения; верхний показатель — верхний предел 95% ДИ ОШ.

Таблица 1

Обзор исследований, включенных в мета-анализ

Исследование	Программа и продолжительность лечения	Дозировка (мг/день)	Количество больных	Возраст (средний $\pm$ SD)	Исходное АД (среднее в положении сидя, если не указано иначе)	Изменения АД по сравнению с исходным уровнем (мм рт.ст.)	Процент ответивших (%) ^b	Процент больных с нормализованным АД (%) ^c	Побочные эффекты (% больных)
<i>В сравнении с плацебо</i>									
Van Bortel и др. [6]	db, pc, mc; 4 и 8 нед	Небиволол 5 Плацебо	40 40	54 ^d 54 ^d	165/101 ^e 165/101 ^e	-17/-10 (4 нед) -23/-14 (8 нед) -4/-3 ^f (4 нед)	65 25	NR	NR
Van Nueten и др. [27]	r, db, pc, pg; 4 нед	Небиволол 5 Плацебо	86 84	56 ^d 56 ^d	160.3/101.6 ^{e,f} 158.8/101.3 ^{e,f}	-9.2/-9.2 -3.1/-3.3	58 32	NR NR	NR 36
Van Nueten и др. [28]	r, db, mc; 4 нед	Небиволол 5 Плацебо	119 124	55 55 ^d	167/102 ^{f1} 168/104 ^f	-16/-14 ¹ -6/-6 ¹	NR	59 29	28 25
<i>В сравнении с ингибиторами АПФ</i>									
Van Nueten и др. [29]	r, db, mc; 12 нед	Небиволол 5 Эналаприл 10	208 211	54 53	162/105 ^{f1} 163/106 ^{f1}	-15.1/-12.3 ^{g,h} -13/-9.9 ^h	70 ^f 55	NR	48.6 55
Agabiti Rosei и др. [30] ⁱ	r, db, mc; 12 нед	Небиволол 5 Лизиноприл 20	35 30	50.1 $\pm$ 8.2 48.3 $\pm$ 9.6	161/98 ^g 158/101 ^h	-27.3/-18.9 ^j -21.8/-16.8 ^j	94 90	NR	14 23
<i>В сравнении с антагонистами рецепторов ангиотензина</i>									
Van Bortel и др. [31] ^k	r, db, pg; 12 нед	Небиволол 5 Лозартан 30	147 151	56 $\pm$ 9 56 $\pm$ 8	166/103 165/102	-15/-12 -18/-10	65.3 58.3	50 ^l 50 ^l	19.0 31.1
<i>В сравнении с антагонистами β-адренорецепторов</i>									
Van Nueten и др. [28]	r, db, mc; 4 нед	Небиволол 5 Атенолол 50	119 121	55 55	167/102 ² 169/104 ¹	-16/-14 ¹ -17/-14 ¹	NR NR	59 59	28 31
Uhlir и др. [32]	r, db, mc; 12 нед	Небиволол 5 Метопролол тар- трат 100	73 67	NR NR	160/106 157/107	-20/-17 -15/-16	82.2 82.8	79.5 65.6	20.0 ^f 34.0
Grassi и др. [33] ^m	r, db, mc; 12 нед	Небиволол 5 Атенолол 100	105 100	50.1 $\pm$ 11.3 49.8 $\pm$ 10.9	157.3/100.4 155.2/100.5	-19.1/-14.8 -18.2/-14.6	85.0 79.0	37.0 41.7	20.0 ^f 41
Czuriga и др. [34]	r, sb, mc, pg; 12 нед	Небиволол 5 Бисопролол 5	138 135	50 $\pm$ 8.4 49 $\pm$ 8.2	153/99 153/100	-20.5/-15.7 -20.0/-16.0	92 90	90.6 87.4	5.8 8.9
<i>В сравнении с антагонистами кальциевых каналов</i>									
Van Nueten и др. [35]	r, db	Небиволол 5 Нифедипин СР 20	211 209	54.0 53.0	159/104 ¹ 160/105 ¹	-13.1/-11.7 ^h -14.1/-10.9 ^h	70 67	54 ^e 42	39 ^e 56.5
Lacourciere и др. [36]	r, db, pg; 12 нед	Небиволол 5 Нифедипин СР 20	26 25	51.5 $\pm$ 10.4 53.0 $\pm$ 7.7	153.1/99.2 151.2/99.7	-10.1/-8.9 -10.2/-8.5	69 59	61 59	NR NR
Mazza и др. [37] ⁿ	r, db, mc, pg; 12 нед	Небиволол 5 Амлодипин 5-10	81 87	70.1 $\pm$ 5.1 70.6 $\pm$ 5.1	163/100 ¹ 164/101 ¹	-21/-15 -19/-15	88 86	50 47	NR NR

Примечание

a Все дозы давались один раз в день, если не указывался иной режим приема;

b Частота ответивших на лечение по данным отдельных исследований: процент больных с САД/ДАД $\leq$ 140/90 мм рт. ст. или СнДАД $\geq$ 10 мм рт.ст. [30]; процент больных с САД/ДАД $<$ 140/90 мм рт. ст. или СнДАД $\geq$ 10 мм рт.ст. [33,37]; процент больных с ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст. или СнДАД $\geq$ 10 мм рт.ст. [27,29,31,34,35]; процент больных с ДАД $<$ 90 мм рт. ст. или СнДАД $\geq$ 10 мм рт.ст. [36]; процент больных с ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст. или СнДАД $>$ 10 % относительно исходного уровня [26, 32].

c Частота нормализации АД по данным отдельных исследований: процент больных с САД/ДАД $<$ 140/90 мм рт. ст. [33, 37]; процент больных с САД/ДАД $\leq$ 140/90 мм рт. ст. [30]; процент больных с ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст. [28, 31, 32, 34, 35]; процент больных с ДАД $<$ 90 мм рт. ст. [36].

d Средний возраст всех больных;

e АД в положении лежа;

f В конце остаточного действия препарата;

g $p < 0,05$ по сравнению с контрольным препаратом;

h Представлены только данные ДАД;

i Гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут давался пациентам, с недостаточным снижением АД (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. и СнДАД $<$ 10 мм рт.ст.) после 4 недель лечения;

j $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем;

k Гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут давался пациентам, с недостаточным снижением АД (ДАД $>$ 90 мм рт. ст.) после 6 недель лечения;

l определяли по графику;

m Гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут давался пациентам, с недостаточным снижением АД после 8 недель лечения

n Нибиволол назначался также в дозе 2,5 мг. Представлены суммарные данные. Гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг/сут. давался пациентам, с недостаточным снижением АД (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. и СнДАД $<$ 10 мм рт.ст.) после 8 недель лечения;

AE — побочное действие;

Bid — два раза в день;

Db — двойное слепое;

Mc — многоцентровое;

NR — не сообщалось;

Pc — контролируемое плацебо;

Pg — с использованием параллельных групп;

r — рандомизированное;

СнДАД — снижение ДАД;

Sb — слепое исследование;

SR — длительного высвобождения.

лась как снижение ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст. [28, 31, 32, 34, 35], в одном исследовании [36] — как снижение ДАД $<$ 90 мм рт. ст., и в двух исследованиях [33, 37] — как снижение АД $<$ 140/90 мм рт. ст.

Значительно большее количество больных, получавших лечение небивололом, имели нормальное

ДАД, по сравнению с лечением БРА — лозартаном или АКК; различия в ДАД на фоне лечения небивололом и β -блокаторами были статистически незначительными. Не выявлено исследований сравнивающих небиволол с ИАПФ по показателю нормализации АД. При суммарном анализе всех исследований,

Исследование	Небиволол (%)	Контроль (%)	Нижний показатель	ОШ	Верхний показатель	Показатель p
Van Bortel и др. ^[31]	52	35	1.24	1.98	3.15	0.004
БРА (1 исследование)	52	35	1.24	1.98	3.15	0.004
Czuriga и др. ^[34]	91	87	0.64	1.39	2.98	0.402
Grassi и др. ^[33]	37	42	0.47	0.82	1.43	0.477
Uhlir и др. ^[32]	79	66	0.95	2.02	4.32	0.067
Van Nueten и др. ^[28]	59	59	0.60	1.01	1.68	0.982
ББ (4 исследования)	67	65	0.81	1.29	1.65	0.473
Lacourciere и др. ^[36]	62	59	0.35	1.11	3.53	0.863
Mazza и др. ^[37]	51	47	0.63	1.15	2.11	0.651
Van Nueten и др. ^[35]	54	42	1.10	1.62	2.38	0.014
АКК (3 исследования)	54	45	1.05	1.44	1.96	0.024
Объединенные результаты (8 исследований)	60	53	1.07	1.35	1.72	0.012

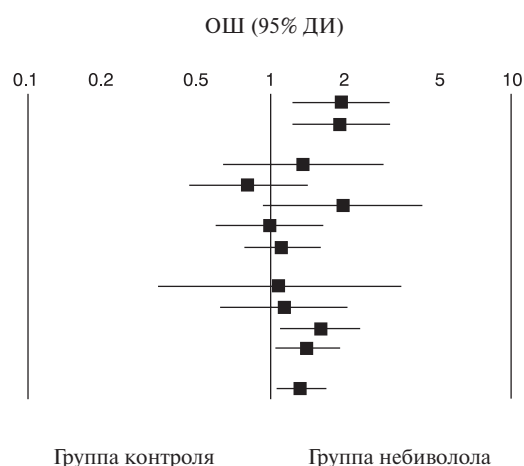


Рис. 2. Процент больных с нормализованным АД при лечении небивололом и другими антигипертензивными препаратами [2831–37] БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ББ — антагонисты β -адренорецепторов; АКК — антагонисты кальциевых каналов; объединенные результаты — объединенные результаты всех исследований; контрольный препарат — гипотензивное средство, используемое в исследовании как препарат сравнения; нижний показатель — нижний предел 95% ДИ ОШ; ОШ — отношение шансов; показатель p — показатель достоверности различий между небивололом и препаратом сравнения; верхний показатель — верхний предел 95% ДИ ОШ.

процент больных с нормализованным АД на фоне приема небиволола был значительно выше, чем на фоне лечения другими антигипертензивными препаратами и различие достигало 7% (ОШ 1.35; 95% ДИ 1.07, 1.72; $p = 0.012$).

Мета-анализ двух плацебо контролируемых исследований, изучавших побочные эффекты лечения, показал, что частота побочных эффектов при лечении небивололом существенно не отличалась от частоты побочных эффектов при приеме плацебо (рисунок 3а) [27,28]. Данные восьми исследований [28–35] позволили сравнить частоту побочных эффектов при лечении небивололом и другими антигипертензивными препаратами (рисунок 3б). Переносимость небиволола и ингибиторов АПФ была одинаковой, при этом небиволол переносился лучше, чем β -блокаторы, АКК и БРА — лозартан. Суммарный анализ показал, что частота побочных эффектов при лечении небивололом, была значительно ниже, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами и различие достигало 11% (ОШ 0.59; 95% ДИ 0.48, 0.72; $p < 0.001$). В семи исследованиях [29–32,34–36] сравнили количество больных, прекративших лечение из-за возникших побочных эффектов на фоне приема небиволола и других антигипертензивных препаратов (рисунок 4). Частота прекращения лечения из-за появившихся побочных эффектов была значительно ниже при приеме небиволола, чем при приеме АКК ($p < 0.0001$); различия между небивололом, ингибиторами АПФ, β -блокаторами и БРА — лозартаном были статистически недостоверными. Суммарный анализ всех иссле-

дований показал, что частота отмены небиволола из-за возникавших побочных эффектов была значительно ниже, чем частота отмены других антигипертензивных препаратов из-за побочных эффектов и различие достигало 4% (ОШ 0.42; 95% ДИ 0.19, 0.90; $p = 0.025$). Следовательно, у больных, получающих лечение небивололом, наблюдается меньшая вероятность возникновения побочных эффектов и меньшая вероятность прекращения лечения из-за возникающих побочных эффектов.

Обсуждение

Представленный мета-анализ показывает, что при лечении небивололом в дозе 5 мг один раз в сутки у значительно большего количества больных удается достичь антигипертензивного ответа или нормализации АД и/или нормализация ДАД, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами, назначаемыми в терапевтических суточных дозах, в целом, или ингибиторами АПФ, АКК и БРА — лозартаном, в частности. Представленный мета-анализ также показывает, что лечение небивололом в суточной дозе 5 мг переносится также, как и лечение с помощью назначения плацебо, при этом частота побочных эффектов была значительно меньше, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами, назначаемыми в терапевтических суточных дозах, в целом и БРА — лозартаном, β -блокаторами и АКК, в частности. Для снижения АД до целевого уровня часто бывает необходимым назначение более одного антигипертензивного препарата [18–20]. Эти пациенты часто принимают не только антигипертензивные препараты, но и другие лекарства,

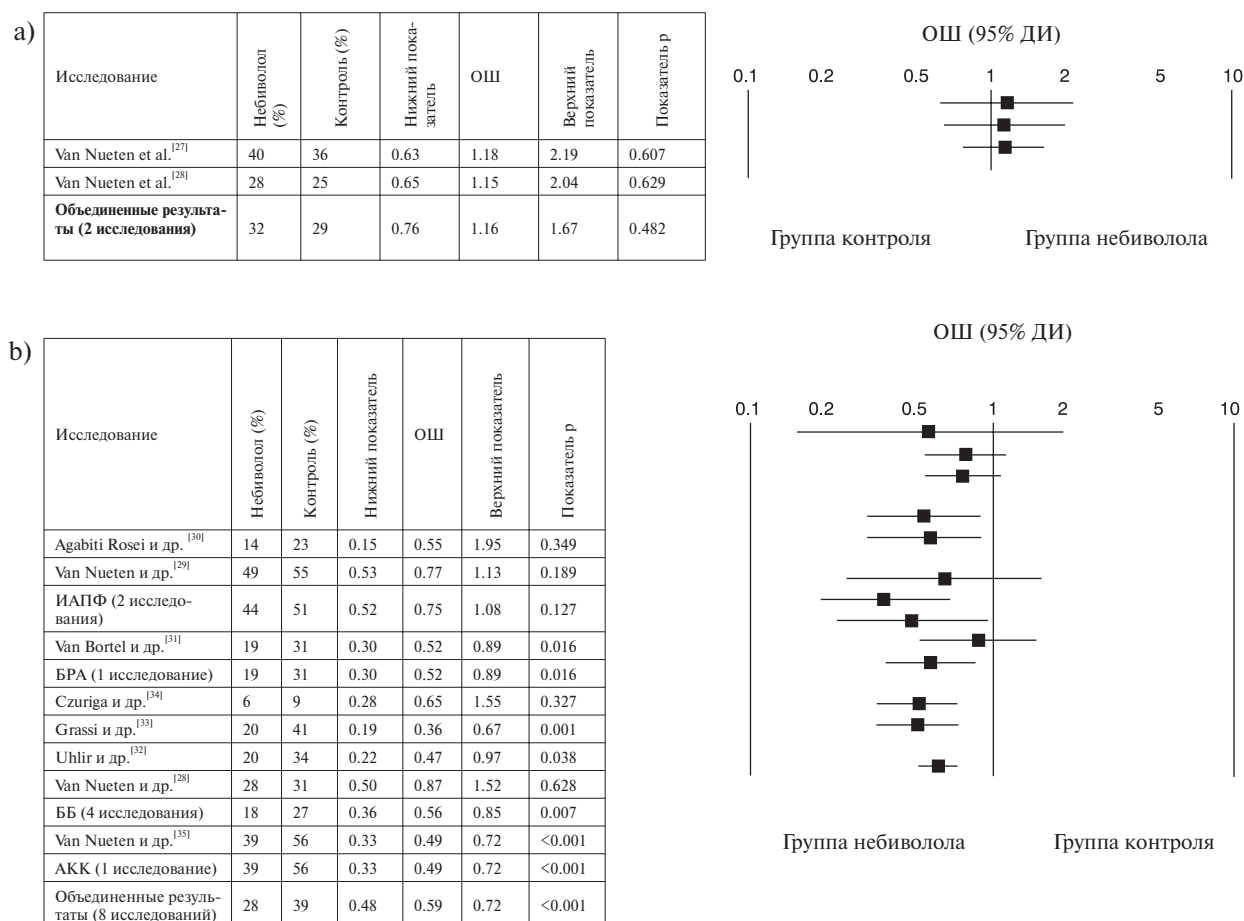


Рис. 3. Процент больных с побочными эффектами, развившимися при приеме небиволола в сравнении с плацебо (а) и другими антигипертензивными препаратами (б). [27-35] ИАПФ – ингибиторы АПФ; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ББ – антагонисты β-адренорецепторов; АКК – антагонисты кальциевых каналов; объединенные результаты – объединенные результаты всех исследований; контрольный препарат – плацебо или гипотензивное средство, используемое в исследовании как препарат сравнения; нижний показатель – нижний предел 95% ДИ ОШ; ОШ – отношение шансов; показатель p – показатель достоверности различий между небивололом и препаратом сравнения; верхний показатель – верхний предел 95% ДИ ОШ.

такие как аспирин (ацетилсалициловая кислота) и липид-снижающие препараты. Это приводит к увеличению количества употребляемых таблеток в течение дня, что также требует приверженности к лечению. Хотя и предположительно, в настоящее время можно считать, что лечение с использованием небиволола позволит уменьшить количество назначаемых лекарственных препаратов для достижения целевого уровня АД. Это связано с особенностями атигипертензивного действия препарата, однократным приемом, длительным временем полужизни и двойным механизмом действия. Это может повысить приверженность к лечению, так как известно, что количество принимаемых таблеток, является важным показателем, определяющим соблюдение режима лечения [24,25]. На приверженность к лечению может оказать, также, стоимость лекарственного препарата – проблема, которая не обсуждается в данном мета-анализе и которая является темой дальнейшего исследования. Например, стоимость лечения с использованием тиазидовых диурети-

ков является относительно невысокой, по сравнению со стоимостью лечения с использованием атигипертензивных препаратов других классов. При этом данная терапия является менее эффективной для снижения АД, чем лечение небивололом в дозе 5 и 10 мг, соответственно [38].

Другой важный показатель, определяющий приверженность к лечению, – это побочные эффекты, связанные с приемом препарата [21,39]. Это имеет особое значение при лечении артериальной гипертензии, так как у некоторых больных с мягкой и умеренной гипертензией могут не наблюдаться проявления гипертензии. Поэтому возникшие побочные эффекты способны негативно повлиять на качество жизни и приверженность к лечению. В то же время, побочные эффекты, связанные с лечением, могут в меньшей степени влиять на качество жизни у больных с клиническими проявлениями артериальной гипертензии. Хотя исследования с изучением небиволола про-

Исследование	Небиволол (%)	Контроль (%)	Нижний показатель	ОШ	Верхний показатель	Показатель Р
Agabiti Rosei и др.[30]	0	10	0.01	0.11	2.23	0.088
Van Nueten и др.[29]	4	6	0.31	0.75	1.82	0.523
ИАПФ (2 исследования)	4	6	0.10	0.50	2.36	0.380
Van Bortel [31]	4	3	0.37	1.24	4.16	0.724
БРА (1 исследование)	4	3	0.37	1.24	4.16	0.724
Czuriga и др.[34]	1	2	0.11	0.65	3.93	0.634
Uhlir и др.[32]	0	4	0.01	0.12	2.40	0.101
ББ (2 исследования)	1	3	0.09	0.41	1.94	0.262
Lacourciere и др.[36]	0	12	0.01	0.12	2.48	0.110
Van Nueten и др.[35]	3	15	0.08	0.19	0.44	<0.001
АКК (2 исследования)	3	15	0.08	0.18	0.41	<0.001
Объединенные результаты (7 исследований)	3	7	0.19	0.42	0.90	0.025

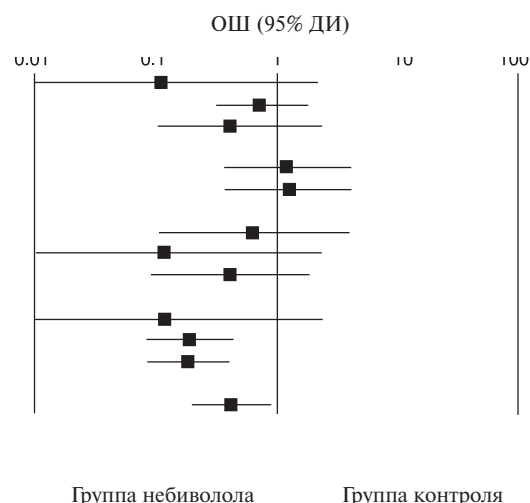


Рис. 4. Процент больных, прекративших лечение из-за возникших побочных эффектов при лечении небивололом и препаратами сравнения. [29-32,34-36] ИАПФ — ингибиторы АПФ; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ББ — антагонисты β -адренорецепторов; АКК — антагонисты кальциевых каналов; объединенные результаты — объединенные результаты всех исследований; контрольный препарат — плацебо или гипотензивное средство, используемое в исследовании как препарат сравнения; нижний показатель — нижний предел 95% ДИ ОШ; ОШ — отношение шансов; показатель р — показатель достоверности различий между небивололом и препаратом сравнения; верхний показатель — верхний предел 95% ДИ ОШ.

должались до 3 месяцев, данный мета-анализ показал, что частота возникновения побочных эффектов при приеме препарата сопоставима с частотой побочных эффектов, возникающих при приеме плацебо и переносимость небиволола сопоставима или даже лучше переносимости антигипертензивных препаратов других классов. Как и при использовании других препаратов, в каждом конкретном случае необходимо учитывать соотношение благоприятного эффекта и возможного побочного действия при назначении медикаментозного лечения. В исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [40], в котором изучали больных с сердечной недостаточностью, частота возникновения кашля при лечении эналаприлом была выше, чем при назначении плацебо (соответственно 5% и 2%), при этом процент больных, прекративших лечение из-за возникшего кашля, был также выше при лечении эналаприлом, чем при приеме плацебо ($p < 0.0001$). Частота возникновения кашля в данном исследовании была низкой и, возможно, это было связано с исходно наблюдавшимся кашлем вследствие застоя в легких, который впоследствии заменился кашлем, связанным с приемом ингибиторов АПФ. Напротив, у больных с асимптомной гипертонией, кашель, вызываемый приемом ингибиторов АПФ, может переноситься значительно хуже и негативно влиять на качество жизни. В двойном слепом исследовании [41] изучали качество жизни больных с мягкой и умеренной гипертонией, получавших лечение карведилолом и ингибитором АПФ — эналаприлом. Карведилол и эналаприл вызывали

одинаковое снижение АД. При этом частота возникновения кашля при приеме эналаприла была значительно выше, чем при приеме карведилола (соответственно 12% и 0%; $p < 0.001$). Более благоприятный профиль переносимости небиволола по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, в целом, и селективными β -блокаторами, в частности, выявленный при проведении данного анализа, подтверждают данные, полученные в другом, недавно выполненном мета-анализе, в котором была показана лучшая переносимость небиволола по сравнению с другими кардиоселективными β -блокаторами. Это убедительно показывает неравнозначность β -блокаторов. Данное исследование также подтверждает результаты, полученные при изучении показателей качества жизни при лечении небивололом, плацебо [26] и лозартаном [31]. Не выявлено различий в общей оценке качества жизни при приеме данных препаратов. Небиволол не влияет на отдельные аспекты качества жизни, такие как эректильная функция у мужчин [31, 42-44] и переносимость физической нагрузки у физически активных людей [45,46]. Эти данные еще раз подчеркивают, что небиволол не является классическим β -блокатором. Кроме выраженного гипотензивного действия, антигипертензивные препараты должны оказывать устойчивый эффект в течение всей продолжительности действия препарата. Эта точка зрения подтверждается известным фактом, показывающим, что лечение амлодипином — препаратом длительного действия, вызывает более выраженное снижение летальности, чем лечение

атенололом [4]. В этом плане важным является показатель отношения продолжительности остаточного действия к максимальному действию препарата, который отражает отношение продолжительности минимального к максимальному антигипертензивному действию.

Отношения продолжительности остаточного действия к максимальному антигипертензивному действию 5 мг небиволола при приеме один раз в сутки является высоким и составляет 89% [27], что указывает на стабильный антигипертензивный эффект, в течение всего 24-часового периода действия препарата.

Напротив, у атенолола отношения продолжительности остаточного действия к максимальному действию препарата составляет 46%, что указывает на значительное снижение антигипертензивного эффекта препарата в последние 6 часов 24-часового интервала действия [47].

Этим, частично, можно объяснить отсутствие снижения летальности при лечении атенололом [1] или менее значимое снижение летальности, чем при лечении другими сравниваемыми препаратами, использованными в исследованиях LIFE и ASCOT [3,4].

Короткодействующие антигипертензивные препараты также могут оказывать неблагоприятное действие, связанное со значительными изменениями показателей гемодинамики, такими как изменения АД и рефлекторно возникающая тахикардия. Гемодинамические эффекты небиволола были сопоставимы с гемодинамическими эффектами короткодействующего β -блокатора не обладающего вазодилаторными свойствами — метопролола у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ)/систолической сердечной недостаточностью [48]. Небиволол в дозе 5 мг/сут. вызывал снижение системного сосудистого сопротивления и не вызывал ухудшения систолической функции ЛЖ (что было обусловлено наличием вазодилаторных свойств) и не вызывал негативных побочных гемодинамических эффектов, наблюдаемых при приеме метопролола у данной группы пациентов [48]. Короткодействующие β -блокаторы могут также вызвать неблагоприятный синдром отмены с повышением симпатической активности; подобные симптомы отмены встречались реже или не наблюдались вовсе при использовании длительно действующих β -блокаторов [49]. Эти симптомы отмены не ожидаются у более новых β -блокаторов, таких как небиволол, метопролола сукцинат и карведилол, что связано с их большей продолжительностью действия.

Национальный Институт Здоровья и Клинического Благополучия (National Institute for Health and Clinical Excellence /NICE/) [50],

подтвердил, что β -блокаторы должны быть оставлены в качестве антигипертензивных препаратов первого выбора. Вместе с тем, в рекомендациях по лечению гипертонии Американской Ассоциации Сердца 2007 г. [19] утверждается, что β -блокаторы у больных артериальной гипертонией должны применяться лишь при наличии стенокардии или ишемической болезни сердца и их использование у других категорий пациентов с артериальной гипертонией является спорным вопросом.

Однако, β -блокаторы длительного действия никогда не использовались в качестве препаратов сравнения в исследованиях по изучению отдаленных исходов лечения больных артериальной гипертонией. Поэтому вопрос остается спорным, следует ли изъять из рекомендаций суждение о β -блокаторах, как о препаратах первой линии для лечения больных артериальной гипертонией или это должно относиться лишь к короткодействующим β -блокаторам, таким как атенолол. Продолжающиеся дебаты вокруг β -блокаторов были дополнены рекомендациями, отличными от рекомендаций NICE. В 2007 году Европейское Общество Артериальной Гипертонии/Европейское Общество Кардиологов в рекомендациях по лечению артериальной гипертонии рассматривают β -блокаторы в качестве препаратов первой линии для лечения артериальной гипертонии [18].

Как уже было указано во введении, небиволол не является классическим β -блокатором; его гипотензивное действие, как полагают, связано не только с β -блокадой, но и с дополнительным антигипертензивным эффектом, обусловленным вазодилатирующим действием препарата.

Было предположено, что это действие, связанное с высвобождением эндотелиального NO, может придать небивололу дополнительное свойство защиты от атеросклеротического повреждения, вне зависимости от гипотензивного эффекта. Это было продемонстрировано при сравнительном изучении вазодилатирующего ответа при приеме небиволола и атенолола. Хотя небиволол и атенолол вызывали одинаковое снижение АД в положении сидя, лишь небиволол оказывал вазодилатирующее действие [7]. Эти данные также указывают, что небиволол может оказаться более эффективным в снижении риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, чем атенолол, как было показано в исследованиях LIFE и ASCOT [3,4]. В этом отношении, небиволол похож на другие β -блокаторы, обладающие вазодилаторными свойствами, такие как карведилол и лабетолол, которые оказывают благоприятное гемодинамическое действие, в то время как β -блокаторы, не обладающие вазодилаторными свойствами, могут оказывать неблагоприятный гемодинамический эффект, например, повышать центральное давление в аорте [51]. В соответствие

с предложенной гипотезой, небиволол замедляет атеросклеротическое повреждение вследствие антиоксидантного действия [12], улучшения эндотелиальной функции вследствие высвобождения NO [7] и угнетения пролиферации гладкомышечных клеток [52]. Перекисное окисление является важным причинным фактором развития атеросклероза и может наблюдаться даже у здоровых людей. Поэтому снижение процессов перекисного окисления может предупредить развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В двойном слепом, перекрестном исследовании 12 здоровых добровольцах было показано, что небиволол в суточной дозе 5 мг, назначаемый в течение 7 дней, значительно угнетал перекисное окисление, определяемое по суточной экскреции 8-изо-простагландина F_{2a} , по сравнению с плацебо ($p = 0.01$) [12]. В проспективном, рандомизированном исследовании 80 больных с артериальной гипертонией 1 степени, небиволол в дозе 5 мг/сут, в отличие от метопролола в дозе 100 мг/сут, снижал перекисное окисление [11]. Другие известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний — чувствительность к инсулину, уровень адипонектина и растворимого Р-селектина в плазме значительно снижались при лечении небивололом и не снижались при лечении метопрололом. При этом лечение обоими препаратами не влияло на уровень липидов [11]. Небиволол может снижать риск разрыва атеросклеротической бляшки путем снижения напряжения сосудистой стенки [53] вследствие снижения АД, частоты сердечных сокращений и жесткости сосудистой стенки [54]. При разрыве атеросклеротической бляшки небиволол может замедлить образование окклюзирующего тромба, вследствие угнетения агрегации тромбоцитов образующимся NO [55,56]. Являются ли перечисленные благоприятные эффекты небиволола, оказывающие влияние на три этапа атеросклеротического поражения сосудов, клинически значимыми и способными снизить летальность больных артериальной гипертонией, необходимы дальнейшие доказательства.

Данное исследование, основанное на изучении опубликованных данных, как и все мета-анализы, имеет ряд ограничений. Учитывая строгие критерии отбора и тот факт, что исследования отбирались двумя независимыми экспертами, общее число исследований, включенных в мета-анализ ($n = 12$) и общее количество больных (~2700) было небольшим. Нельзя исключить, что некоторые исследования, опубликованные не на английском языке или в журналах, не цитируемых в поисковой системе MEDLINE, были пропущены. Протоколы исследований, включенных в мета-анализ, не были однородными. В большинстве исследований использовали рекомендованные дозы препаратов. Наблюдались различия и в конечных точках

исследований. В более ранних исследованиях чаще использовали показатель среднего снижения АД и частоты положительного ответа на лечение. При этом клиническая значимость получаемого ответа, обычно оцениваемая по достижению целевого уровня АД или снижения ДАД более чем на 10 мм рт. ст., была подвергнута сомнению. В результате, продолжающиеся и запланированные исследования, как правило, включают более важные клинические показатели, такие как нормализацию АД или частоту случаев адекватного снижения АД в качестве конечных точек лечения. Но многие клинические исследования эффективности лечения все еще используют показатель, определяющий частоту положительно ответивших на лечение. Поэтому эффективность лечения в этих исследованиях можно оценить лишь косвенно на основании опубликованных данных. В текущем мета-анализе эффективность лечения оценивали на основании изучения частоты положительно ответивших на лечение, частоты нормализации АД и количества неблагоприятных побочных эффектов, наблюдаемых в конце исследования, а не на степени изменения АД по отношению к исходному уровню. Следовательно, полученные данные не корректировались исходными показателями. Это могло привести к некоторым ошибкам интерпретации результатов отдельных исследований. Кроме того, в изученных исследованиях варьировала сопутствующая терапия тиазидовыми диуретиками. В трех исследованиях использовали гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг один раз в сутки, который добавляли к терапии в случае недостаточного снижения АД во время периода двойного слепого лечения. В исследовании, сравнивающем эффективность лечения небивололом и атенололом [33], гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг добавляли при каждом варианте лечения, соответственно в 23% и 20% случаев и, как полагают, это мало повлияло или практически не повлияло на результаты сравнения обоих препаратов. Напротив, в сравнительном исследовании небиволола и лозартана [31], гипотиазид в дозе 12,5 мг чаще добавлялся пациентам, получавшим лечение лозартаном (57%), чем небивололом (40%); а в сравнительном исследовании небиволола и амлодипина [37], гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг/сут. чаще добавлялся пациентам, получавшим небиволол (20%), чем амлодипин (9%). Одно исследование [34] не было двойным слепым, поэтому могло дать ошибочные результаты. Вместе с тем, данные этого исследования не отличались от результатов других исследований, в которых использовались препараты сравнения того же класса.

Заключение

Данный мета-анализ показал, что длительно действующий β -блокатор с вазодилатирующими свойствами — небиволол — в дозе 5 мг один раз

в сутки обладает высокой антигипертензивной активностью, аналогичной, по меньшей мере, активности других препаратов и более эффективный, чем старые β -блокаторы, не обладающие вазодилатирующими свойствами. Небиволол в дозе 5 мг/сут также продемонстрировал равную или даже лучшую переносимость, чем переносимость других антигипертензивных препаратов в рекомендуемых суточных дозах. Предполагается, что эти особенности препарата улучшат приверженность к длительной антигипертензивной терапии. Небиволол оказывает антигипертензивное действие, связанное не только с β -блокирующим эффектом. Эти особенности препарата могут оказывать допол-

нительное протективное действие на сердечно-сосудистую систему вне зависимости от снижения АД. Но эти особые свойства препарата должны быть подтверждены в дополнительных контролируемых клинических исследованиях. Хотя и не абсолютно, но данный мета-анализ указывает, что небиволол в суточной дозе 5 мг, по всей видимости, будет иметь преимущества перед имеющимися антигипертензивными препаратами и, в отличие от старых короткого действующих β -блокаторов не обладающих вазодилатирующими свойствами, может быть препаратом первого выбора при лечении артериальной гипертонии и предупреждении сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Van Bortel LM, de Hoon JN, Kool MJ, et al. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 379-84.
- Dawes M, Brett SE, Chowiecnyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 460-3.
- Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511-4.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 17-32.
- Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330-8.
- Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a α -adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097-107.
- Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-6.
- Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, et al. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 377-9.
- Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective β -blockers in the treatment of hypertension: a meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2005; 12: 27-35.
- Pesant Y, Marc-Aurele J, Biemann P, et al. Metabolic and antihypertensive effects of nebivolol and atenolol in normometabolic patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6: 137-47.
- Hauf-Zachariou U, Widmann L, Zulsdorf B, et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 95-100.
- Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955-9.
- Ruffolo Jr RR, Feuerstein GZ. Pharmacology of carvedilol: rationale for use in hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11 Suppl. 1: 247-56.
- 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). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761-88.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- Lindholm LH. The problem of uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 14: 231-6.
- Saessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis [published erratum appears in *Lancet* 2002; 359: 360]. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
- Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, et al. chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2766-72.
- Waerber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85.
- Frishman WH. Importance of medication adherence in cardiovascular disease and the value of once-daily treatment regimens. *Cardiol Rev* 2007; 15: 257-63.
- 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.
- Van Nueten L, Dupont AG, Vertommen C, et al. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 139-44.
- Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JIS. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 135-40.
- Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 813-9.
- Agabiti Rosei E, Rizzoni D, Comini S, et al., on behalf of the Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicenter, double-blind study. *Blood Press* 2003; 12 Suppl. 1: 30-5.
- Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060-6.
- Uhlir O, Fejfsa M, Havranek K, et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991; 3 Suppl. 1: 107-10.

33. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, et al. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs. atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 35-40.
34. Czuriga I, Rieckens I, Bodnar J, et al., for the NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovascular Drugs Ther* 2003; 17: 257-63.
35. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther* 1998; 5: 237-43.
36. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. 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.
37. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonado A, et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11: 182-8.
38. Lacourciere Y, Lefebvre J, Poirier L, et al. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. *Am J Hypertens* 1994; 7: 137-45.
39. Bremner AD. Antihypertensive medication and quality of life—silent treatment of a silent killer? *Cardiovascular Drugs Ther* 2002; 16: 353-64.
40. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1996; 131: 350-5.
41. Ostergren J, Storstein L, Karlberg BE, et al. Quality of life in hypertensive patients treated with either carvedilol or enalapril. *Blood Press* 1996; 5: 41-9.
42. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006; 8: 177-82.
43. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 327-31.
44. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 409-16.
45. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovascular Drugs Ther* 1992; 6: 239-47.
46. Predel HG, Mainka W, Schillings W, et al. Integrated effects of vasodilating (5-blocker) nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 715-21.
47. Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG, et al. Antihypertensive effects of beta-blockers administered once daily: 24-hour measurements. *Am Heart J* 1990; 120: 166-71.
48. Triposkiadis F, Giamouzis G, Kelepesis G, et al. Acute hemodynamic effects of moderate doses of nebivolol versus metoprolol in patients with systolic heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 71-7.
49. Krukemyer JJ, Boudoulas H, Binkley PF, et al. Comparison of hypersensitivity to adrenergic stimulation after abrupt withdrawal of propranolol and nadolol: influence of half-life differences. *Am Heart J* 1990; 120: 572-9.
50. Mayor S. NICE removes beta blockers as first line treatment for hypertension. *BMJ* 2006; 333: 8.
51. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 269-77.
52. Andre DE, Arnet U, Yang Z, et al. Nebivolol inhibits human aortic smooth muscle cell growth: effects on cell cycle regulatory proteins. *J Cardiovascular Pharmacol* 2000; 35: 845-8.
53. Van Bortel LM, Hoeks AP, Kool MJ, et al. Introduction to large artery properties as a target for risk reduction by antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1992; 10 Suppl. 6: S123-6.
54. van Merode T, Van Bortel LM, Smeets FA, et al. Verapamil and nebivolol improve carotid artery distensibility in hypertensive patients. *J Hypertens* 1989; 7 Suppl. 6: S262-3.
55. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovascular Pharmacol* 2001; 38: 922-9.
56. Celik T, Yuksel UC, Iyisoy A, et al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol. *Int J Cardiol* 2007; 116: 206-11.

Abstract

Aim: Lowering BP to normal levels without quality of life deterioration is the most important means of reducing cardiovascular risk. Recent studies have challenged the position of beta-adrenoreceptor antagonists (beta-blockers) as first-line antihypertensive drugs. Nebivolol is a third-generation, highly selective beta (1)-blocker that causes vasodilation through nitric oxide (NO) release. This meta-analysis investigates the efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs and placebo in patients with hypertension.

Methods: Twelve randomized controlled studies were included, in which nebivolol 5 mg once daily was compared with the recommended clinical doses of other antihypertensive drugs ($n=9$), placebo ($n=2$), and both ($n=1$). The clinical studies were selected after a MEDLINE search up to 2007, using the key words “nebivolol” and “hypertension”.

Results: Antihypertensive response rates (the percentage of patients achieving target BP levels or a defined DBP reduction) were higher with nebivolol than with ACE inhibitors (odds ratio [OR] 1.92; $p=0.001$) and all antihypertensive drugs combined (OR 1.41; $p=0.001$) and similar to beta-blockers, calcium channel antagonists (CCAs) and the angiotensin receptor antagonist (ARA) losartan. Moreover, a higher percentage of patients receiving nebivolol achieved target BP levels compared with patients treated with losartan (OR 1.98; $p=0.004$), CCAs (OR 1.44; $p=0.024$), and all antihypertensive drugs combined (OR 1.35; $p=0.012$). The percentage of patients experiencing adverse events did not differ between nebivolol and placebo; adverse event rates were significantly lower with nebivolol than losartan (OR 0.52; $p=0.016$), other beta-blockers (OR 0.56; $p=0.007$), nifedipine (OR 0.49; $p<0.001$), and all antihypertensive drugs combined (OR 0.59; $p<0.001$).

Conclusion: Results of previous pharmacokinetic studies suggest that nebivolol 5 mg may not conform completely to the definition of a classic beta-blocker, demonstrating additional antihypertensive effect due to endothelial NO release-mediated vasodilation. This meta-analysis showed that nebivolol 5 mg achieved similar or better rates of treatment response and BP normalization than other drug classes and other antihypertensive drugs combined, with similar tolerability to placebo and significantly better tolerability than losartan, CCAs, other beta-blockers, and all antihypertensive drugs combined. Although not definitive, this meta-analysis suggests that nebivolol 5 mg is likely to have advantages over existing antihypertensives and may have a role in the first-line treatment of hypertension.

Поступила 17/12 — 2010