

УДК 616.12-008.331.1-036:616.839-008.6

В.В. БАТУШКІН

/ПВНЗ «Київський медичний університет», МКЛ №5, Київ/

## Значення фармакологічної блокади симпатичного відділу вегетативної нервової системи небівололом у комбінації з гідрохлоротіазидом у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім метаболічним синдромом

### Резюме

За даними української статистики 50–75% пацієнтів з артеріальною гіпертензією для ефективного контролю артеріального тиску потребують призначення комбінованої антигіпертензивної терапії. У статті проаналізовано гіпотензивну ефективність фіксованої комбінації небівололу з гідрохлоротіазидом (ГХТЗ) у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім метаболічним синдромом. На базі численних клінічних досліджень та фактичного матеріалу автора показано додаткові переваги комбінованої терапії, а саме – використання дози небівололу 5 мг та ГХТЗ 12,5 мг, профіль її безпеки при тривалому застосуванні, у тому числі позитивний вплив на функцію вегетативної нервової системи і фактори метаболізму глюкози. Застосування ГХТЗ та небівололу при лікуванні артеріальної гіпертензії ґрунтується на даних доказової медицини. Комбінація небіволол – ГХТЗ 12,5 мг більш збалансована за критерієм ефективність/безпека, ніж комбінація з більшою дозою тіазиду (25 мг). Застосування даної комбінації зумовлювало покращення показників вегетативної функції та не мало негативного впливу на метаболізм глюкози порівняно з монотерапією небівололом.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, монотерапія, ефективна комбінація, небіволол, гідрохлоротіазид, метаболізм глюкози

За даними української статистики 50–75% пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) потребують призначення комбінованої терапії (дані опубліковано у «Настановах з артеріальної гіпертензії» 2012 року). Переваги комбінованої терапії АГ пов'язані насамперед з посиленням гіпотензивного ефекту (синергічним або адитивним), зниженням побічних дій за рахунок низькодозової комбінації, подовженням тривалості дії, більш потужної органопroteкції та поєднанням зручності прийому і високою комплаєнтністю (прихильністю) до лікування [1–3]. Що особливо важливо, в останніх рекомендаціях чітко вказується на необхідність призначення саме фіксованих комбінацій: «використання комбінації двох антигіпертензивних препаратів в одній таблетці з фіксованим дозуванням є кращим порівняно з нефіксованим комбінацією, оскільки зменшує кількість прийнятих таблеток за добу, покращує прихильність до лікування і підвищує рівень досягнення контролю артеріального тиску (АТ)» [4]. Тому надзвичайно важливо надавати перевагу препаратам, їх фіксованим комбінаціям, у яких доведена здатність забезпечувати жорсткий контроль АТ протягом всієї доби.

У даній статті автори проаналізували гіпотензивну ефективність фіксованої комбінації небівололу з гідрохлоротіазидом (ГХТЗ) у хворих з АГ та супутнім метаболічним синдромом, дослідили додаткові переваги використання саме дози небівололу 5 мг та ГХТЗ 12,5 мг, профіль її безпеки при тривалому застосуванні, у тому

числі особливості її впливу на функцію вегетативної нервової системи (ВНС), фактори метаболізму глюкози.

Застосування ГХТЗ та небівололу при лікуванні АГ ґрунтується на даних доказової медицини.

Загальновідомий ГХТЗ є класичним тіазидовим диуретиком, який широко використовується для лікування АГ в дозах 12,5 мг та 25 мг. Численні вітчизняні та закордонні роботи свідчать, що на фоні монотерапії препаратом АТ знижується лише на 2,9/1,3 мм рт.ст. [5, 6].

Небіволол у порівняльних дослідженнях з плацебо в дозі 2,5–5–10 мг на добу більш ефективно знижував систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск, причому не було достовірних відмінностей у зниженні АТ при прийомі 5 мг і 10 мг, що дозволяє вважати оптимальною дозу небівололу 5 мг на добу [1, 2]. Препарат знижує САТ в середньому на 10–27 мм рт.ст., ДАТ – на 9–18 мм рт.ст.

Тестування небівололу проводилося в багатьох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях, де здійснювалося порівняння з іншими антигіпертензивними засобами. Гіпотензивний ефект 5 мг небівололу був приблизно однаковим порівняно з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) еналаприлом (10 мг на добу) або лізиноприлом (20 мг на добу), блокатором ангіотензину II – лозартаном (50 мг на добу), антагоністом кальцію – амлодипіном (5–10 мг на добу) або ніфедипіном-ретард (40 мг на

добу), блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів – атенололом (50–100 мг на добу), метопрололом (100–200 мг на добу), бисопрололом (5 мг на добу) [7, 8]. Так, нормалізація АТ на фоні лікування небівололом досягалася у 37–91% пацієнтів, а при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів – у 42–87% (Сіренко Ю.М. і співавт., 2006). Крім того, було встановлено, що переносимість небівололу порівняно з іншими гіпотензивними засобами була значно кращою, препарат зумовлював більш сприятливі зміни центральної гемодинаміки з вираженим зниженням загального периферичного опору, тиску в легеневій артерії, зменшенням гіпертрофії лівого шлуночка та іншими органопротекторними ефектами, особливо у хворих на АГ похилого віку або з супутнім метаболічним синдромом [4, 9, 10].

## Матеріали та методи дослідження.

Об'єктом дослідження стали 84 хворих обох статей – 56 (66,7%) чоловіків працездатного віку (середній вік  $53,2 \pm 6,6$  року) з АГ II стадії. Пацієнти з вторинною і симптоматичною АГ, супутнім цукровим діабетом були виключені із дослідження. Середня тривалість АГ у досліджуваних становила  $5,2 \pm 3,2$  року. Всі пацієнти дослідження завершили.

Методом випадкової вибірки хворих було розподілено на 3 групи:

- перша група – 30 хворих на АГ з середнім рівнем АТ  $165,4/108$  мм рт.ст.; призначений комбінований гіпотензивний препарат небіволол 5 мг з гідрохлоротіазидом в дозі 12,5 мг;
- друга група – 26 осіб з АТ  $167/105$  мм рт.ст., призначений комбінований гіпотензивний препарат небіволол 5 мг з гідрохлоротіазидом в дозі 25 мг;
- третя група (контрольна) – 28 осіб з АГ; призначений небіволол 5 мг у вигляді монотерапії.

За демографічною приналежністю та клінічними показниками групи були співставними (табл. 1).

На первинному скринінговому етапі дослідження всі хворі не отримували гіпотензивну терапію. Якщо пацієнт приймав антигіпертензивні препарати до включення у дослідження, то до візиту рандомізації витримували 7-денний період «відмивання», тобто без прийому гіпотензивних препаратів. Наприкінці періоду «від-

мивання» оцінювали критерії включення. Групи були співставними за частотою супутнього метаболічного синдрому.

Хворі, що потребували прийому блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, серцевих глікозидів або івабрадину, в дослідження включені не були.

При аналізі вихідних значень АТ рівні САТ і ДАТ були вірогідно нижчими в 3-й групі (групі порівняння), ніж серед хворих основної групи ( $165,7 \pm 10,9/98,1 \pm 8,9$  мм рт.ст.,  $167,4 \pm 10,4/98,8 \pm 9,2$  мм рт.ст. та  $148,3 \pm 8,8/90,4 \pm 9,1$  мм рт.ст. відповідно).

Артеріальний тиск вимірювався за допомогою ручного механічного тонометра в стані спокою згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Для оцінки стану вегетативної регуляції застосовували аналіз показників варіабельності серцевого ритму, отриманих за допомогою приладу ІПЕК-6-КАРДІОПЛЮС ФАЗАГРАФ®. Прилад був розроблений у Міжнародному ННЦ інформаційних технологій і систем НАН і МОН України. Виробник – ВАТ «Науково-виробничий комплекс «Київський завод автоматички імені Г.І. Петровського».

Рівень глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом, глікозильований гемоглобін ( $HbA_{1c}$ ) – методом рідинної хроматографії, рівень інсуліну – методом ензимозв'язаного однокрокового сендвічеподібного імуноаналізу за загальноприйнятими методиками в локальній лабораторії КМКЛ №5 (сертифікат).

Індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) розраховували за формулою:  $HOMA-IR = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкЕД/мл)} / 22,5$ . Референсні значення HOMA-IR:  $< 2,7$ ; ( $2,7$  – поріг, відповідний 75 перцентилію популяційних значень дорослих людей 20–60 років, без цукрового діабету) [11].

Статистичну обробку проводили з використанням варіаційного метода Стюдента.

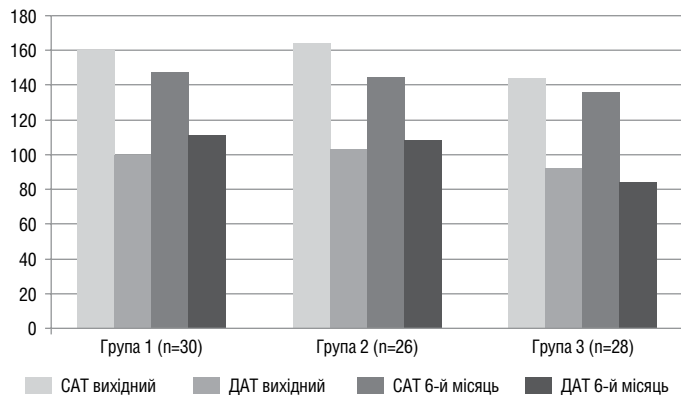
## Результати та їх обговорення

Вихідні показники АТ в 3 групах були очікувано збільшеними. В процесі 6-місячного лікування рівень АТ достовірно зменшувався у всіх досліджуваних групах (рис. 1).

**Таблиця 1.** Скринінгові демографічні та клініко-інструментальні дані хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом

Показник	Досліджувані групи			p між групами 1, 3 та 2
	Група 1 (n=35)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=28)	
Вік, роки	$58,4 \pm 6,8$	$57,1 \pm 5,9$	$56,2 \pm 5,3$	0,85
Індекс маси тіла, у.о.	$27,5 \pm 2,3$	$29,1 \pm 2,1$	$28,4 \pm 2,3$	0,61
ЧСС, уд./хв	$72,6 \pm 5,3$	$68,0 \pm 4,9$	$73,1 \pm 7,2$	0,60
Систолічний АТ, мм рт.ст.	$165,7 \pm 10,9$	$167,4 \pm 10,4$	$148,3 \pm 8,8$	0,04
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	$98,1 \pm 8,9$	$98,8 \pm 9,2$	$90,4 \pm 9,1$	0,04
Тютюнокуріння	11 (31,4%)	13 (34,2%)	10 (35,7%)	0,4
Рівень глюкози в сироватці крові, ммоль/л	$5,7 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,8$	0,9
$HbA_{1c}$ , %	$5,5 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,7$	$5,5 \pm 0,6$	0,8
HOMA IR, у.о.	$2,1 \pm 0,02$	$2,1 \pm 0,02$	$2,2 \pm 0,02$	0,8

Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень, АТ – артеріальний тиск,  $HbA_{1c}$  – глікозильований гемоглобін, HOMA IR – індекс HOMA.



**Рис. 1.** Динаміка систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску в процесі 6-місячного лікування артеріальної гіпертензії фіксованою комбінацією – небіволол 5 мг та гідрохлоротіазид 12,5 мг

Згідно з отриманими результатами в групі монотерапії небівололом середнє зниження САТ через 6 місяців лікування становило 9,4 мм рт.ст., ДАТ – 7,2 мм рт.ст., тоді як додавання ГХТЗ у дозі 12,5 мг (група 1) зумовлювало зменшення САТ на 16,3 мм рт.ст., ДАТ – на 9,8 мм рт.ст. Комбінація небівололу з ГХТЗ 25 мг (група 2) сприяла зниженню САТ і ДАТ на 17,3 мм рт.ст. та 10,2 мм рт.ст. відповідно. Таким чином, гіпотензивний ефект комбінації небівололу та ГХТЗ був очікувано вищим від монотерапії, однак не мав помітної дозо-залежної дії.

Дослідження показників варіабельності серцевого ритму під впливом терапії комбінацією небіволол 5 мг – ГХТЗ 12,5 мг представлено в таблиці 2.

За даними, представленими у таблиці 2, вихідні значення SDNN, RMSSD, PNN50% в групах спостереження були подібними та свідчили про несуттєві порушення вегетативної рівноваги.

На фоні призначеної гіпотензивної терапії β-блокуючий вплив небівололу 5 мг на добу в групі монотерапії призводив до істот-

ного зростання показників, що характеризували парасимпатичний сегмент вегетативної нервової системи (ВНС). Зокрема, значення SDNN та RMSSD серед хворих групи 3 зростали на 15–17%, максимальних змін зазнавали показники PNN50% та триангулярний індекс. Рівень останнього підвищувався на 6-й місяць лікування в 1,6 разу. Зміни LF/HF також мали характерні риси переважання парасимпатичної нервової системи, але у кількісному значенні були менш вираженими. Отримані результати узгоджуються з даними Maffei H., Vecchione C., Aretini A. et al. (2006) про потужну β<sub>1</sub>-блокуючу дію небівололу в дозі 5 мг, що подібна до дії інших препаратів цього класу.

Додавання до складу терапії ГХТЗ зменшувало варіабельність серцевого ритму. Цікаво, що в групі 1 показники SDNN та RMSSD майже не змінювалися, тоді як в групі 2 – навіть зменшувалися (на відміну від групи контролю). Отримані дані свідчать про певне послаблення парасимпатотонічного впливу блокатора β-адренорецепторів у разі тривалого використання в комбінації з ГХТЗ 25 мг. Аналогічні особливості простежувалися при аналізі 6-місячної динаміки таких показників варіабельності серцевого ритму, як PNN50% та триангулярний індекс.

Певний дозозалежний ефект ГХТЗ на стан ВНС визначався також при проведенні оцінки інтегральних показників вегетативного балансу – показника функціонального стану ВНС за Баєвським та фрактального індексу, зміни яких були несуттєвими в групах з різною комбінацією небівололу та ГХТЗ і тільки в групі контролю мали тенденцію до зростання.

Найбільш чутливим інтегральним показником змін вегетативного балансу в даній роботі був індекс вегетативної рівноваги. В процесі гіпотензивного лікування в 3-й групі досліджуваних хворих його зміни свідчили про переважання парасимпатичної ланки ВНС. В групі лікування комбінацією небіволол 5 мг – ГХТЗ 12,5 мг цей показник зазнавав менших коливань і перебував у межах норми, в той час як при ліванні комбінацією небіволол

**Таблиця 2.** Зміни показників вегетативного спектра хворих на артеріальну гіпертензію через 6 місяців лікування небівололом та гідрохлоротіазидом

Показник	Групи дослідження						Межі норми	
	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=26)		Група 3 (n=28)		нижня	верхня
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування		
ЧСС, уд./хв	72,6±5,3	67,1±6,4	68,0±4,9	66,8±4,3	73,1±6,2	64,3±6,4*	60	90
<b>Статистичні показники</b>								
SDNN, мс	28,2±2,3	29,8±2,4	27,6±2,1	24,7±2,3	26,5±2,3	31,3±3,1*†	30	60
RMSSD, мс	29,5±2,8	33,8±13,3*	31,7±3,5	24,8±2,8	27,3±3,2	34,1±3,2*†	25	70
Триангулярний індекс, у.о.	26,8±2,6	30,8±3,3	28,2±2,3	21,3±2,2	27,8±2,2	44,5±3,2*†	28	31
pPNN50, %	8,2±0,5	9,2±1,5*	10,5±1,8	6,7±2,5*	10,3±3,2	14,1±3,2*†	11	13
<b>Хвильові показники</b>								
LF/HF	3,1±0,3	2,8±0,3	3,5±0,4	3,5±0,1	4,0±0,3	3,4±0,3	3,0	1,0
<b>Інтегральні показники</b>								
Функціональний стан за Баєвським, у.о.	2,3±0,2	2,0±0,2	3,1±0,3	2,8±0,2	1,4±0,2	2,8±0,3*	0	2
Фрактальний індекс	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01	0,5±0,01*	0,6±0,01	0,7±0,01	0,75	1,5
Індекс вегетативної рівноваги, у.о.	70,7±7,4	71,9±7,6	78,2±8,2	64,2±6,4*	80,6±8,3	116,0±9,3*†	75±2,3	100

Примітки: \* –  $p < 0,05$  по відношенню до вихідного показника; † –  $p < 0,05$  між групами 2 і 3 після 6 місяців лікування.

5 мг – ГХТЗ 25 мг його зміни свідчили про певне переважання симпатичної ланки ВНС.

Таким чином, на відміну від монотерапії небівололом 5 мг на доб, або поєднанням небівололу 5 мг з ГХТЗ 25 мг, комбінація небіволол 5 мг – ГХТЗ 12,5 мг мала потужний гіпотензивний вплив, не змінюючи вихідний симпто-парасимпатичний баланс ВНС.

Переваги комбінації небівололу з ГХТЗ при тривалому лікуванні АГ неможливо переоцінити. Широко відома думка FDA про те, що антигіпертензивний ефект тіазидів може бути підвищений у пацієнтів після симпатектомії. Призначення фіксованої комбінації небіволол 5 мг – ГХТЗ 12,5 мг має потужний гіпотензивний ефект, що продемонстровано в даній роботі. Водночас β-блокуючі впливи небівололу не дуже комфортні і в ряді випадків можуть призвести до погіршення комплаєнсу лікування. Додавання ГХТЗ певним чином коригує зміни вегетативного балансу, і якщо призначення дози 12,5 мг істотно не впливало на симпто-парасимпатичні взаємодії, то призначення 25 мг ГХТЗ призводило до певних несприятливих змін. Зрозуміло, що послаблення β-блокуючого впливу небівололу з активацією симпатичної ланки ВНС під дією високих доз ГХТЗ може призвести до погіршення кардіоваскулярного прогнозу хворих на АГ з супутнім метаболічним синдромом [13].

Зміни метаболізму глюкози та інсулінорезистентність під впливом комбінації небіволол–ГХТЗ у хворих з АГ та супутнім метаболічним синдромом мали певні особливості та залежали від дози тіазиду. Зокрема, динаміка рівня НОМА-ІR через 6 місяців лікування мала певні особливості (табл. 3). Негативні зміни цього показника визначалися в групі небіволол – ГХТЗ 25 мг. Так, в 2-й групі цей показник зріс на 9,7% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до вихідного. В 1-й групі динаміка даного показника майже не спостерігалася, тоді як призначення небівололу 5 мг у вигляді монотерапії зумовлювало очікуване зниження цього показника на 10,3% ( $p = 0,03$ ).

Показник НОМА-ІR, або індекс інсулінорезистентності є найбільш простим методом оцінки резистентності до інсуліну. Важливо, що при проведенні оцінки ризику розвитку цукрового діабету в групі людей з рівнем глюкози нижче 7 ммоль/л показник індексу НОМА-ІR є більш інформативним, ніж самі по собі рівень глюкози або інсуліну натщесерце [14, 15].

Резистентність до інсуліну асоційована з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету і серцево-судинних захворювань і, вочевидь, є компонентом патофізіологічних механізмів, що лежать в основі зв'язку ожиріння з цими видами захворювань (в тому числі метаболічним синдромом).

Зміни показника НОМА-ІR узгоджувалися з динамікою рівня глюкози натще та рівнем глікозильованого гемоглобіну. Відповідно, показники глюкози натще та рівень глікозильованого гемоглобіну через 6 місяців лікування із застосуванням комбінації небіволол – ГХТЗ 25 мг були достовірно вищими, ніж при монотерапії небівололом або при застосуванні комбінації небіволол – ГХТЗ 12,5 мг, що свідчило про потенційний ризик розвитку цукрового діабету при тривалому лікуванні високими (25 мг) дозами тіазидів у хворих із супутнім метаболічним синдромом.

Як було показано, обидва гіпотензивних засоби – небіволол та небіволол у комбінації з ГХТЗ 12,5 мг – не були пов'язані з суттєвою зміною індексу НОМА-ІR, в той час як у групі, що отримувала ГХТЗ 25 мг, цей показник значно зростав. Аналогічно було відмічено зростання рівня  $HbA_{1c}$  і глюкози натще саме в групі небівололу з ГХТЗ 25 мг, в той час як дані показники не змінювалися у двох інших групах лікування. Завдяки нормалізації функції ендотелію та усуненню окисного стресу під впливом небівололу поліпшується чутливість периферичних тканин до інсуліну, знижується рівень глюкози на 16%, інсуліну – на 10–20%, частоти інсулінорезистентності – на 18–20% [15].

За даними мета-аналізу дослідження NAVIGATOR застосування діуретиків, як і статинів, у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку нових випадків цукрового діабету та інших факторів серцево-судинного ризику, в той час як ефект блокаторів β-адренорецепторів був незначним [16]. Використання самого ГХТЗ було пов'язане з його негативною дією на глікемічний профіль [8]. На відміну від першого та другого покоління блокаторів β-адренорецепторів, небіволол пов'язаний з позитивним впливом на метаболізм глюкози, що було продемонстровано в ряді досліджень [17, 18].

В дослідженні Ayers K., Byrne L.M., DeMaffeo A. et al. (2012) небіволол (5 мг на добу) не погіршував метаболізм глюкози, в той час як метопролол (100 мг на добу) знижував чутливість до інсуліну у пацієнтів з метаболічним синдромом [7]. В іншому дослідженні небіволол (5 мг на добу), на відміну від метопрололу (100 мг на добу), зменшував окислювальний стрес і підвищував чутливість до інсуліну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [9].

Poirier L., Cleroux J., Nadeau A. et al. (2001) визначили, що у хворих на АГ з порушеною толерантністю до глюкози інсулінорезистентність не провокувалася небівололом в дозі 2,5–5 мг на добу, в той час як атенолол в дозі 50–100 мг на добу істотно знижував чутливість до інсуліну [8]. В іншому дослідженні (Marazzi G., Volterrani M., Caminiti G. et al., 2010) пацієнти з АГ спочатку отри-

**Таблиця 3.** Динаміка показників глікемічного метаболізму у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом під впливом лікування комбінацією небівололу та гідрохлоротіазиду

Показник	Групи дослідження					
	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=26)		Група 3 (n=28)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Рівень глюкози у сироватці крові, ммоль/л	5,7±0,5	5,7±0,6	5,7±0,6	5,8±0,4* †	5,7±0,8	5,6±0,6
HbA <sub>1c</sub> , %	5,5±0,7	5,4±0,7	5,4±0,7	5,6±0,5* †	5,5±0,6	5,5±0,7
НОМА IR, у.о.	2,1±0,02	2,1±0,02	2,1±0,02	2,3±0,02* †	2,2±0,02	2,0±0,01*

Примітки: \* –  $p < 0,05$  по відношенню до вихідного показника; † –  $p < 0,05$  по відношенню до аналогічних показників груп 1 та 3.

мували небіволлол, а після 1 місяця лікування їм до складу терапії додавався ГХТЗ, якщо не було досягнуто цільового рівня АТ [15]. Небіволлол 5 мг на добу знижував індекс НОМА-IR, тоді як включення до терапії ГХТЗ 12,5 мг або 25 мг на добу нівелювало це зниження [19]. Небіволлол, як було показано, підвищував біодоступність ендогенного оксиду азоту (NO) [20].

Відомо, що NO підвищує чутливість до інсуліну і збільшує ступінь утилізації глюкози м'язами. Саме цей феномен може пояснити сприятливий ефект небіволлолу на чутливість до інсуліну при інсулінорезистентності [20]. Крім того, небіволлол пов'язаний зі збільшенням рівня адипонектину у гіпертензивних пацієнтів [21]. Слід зазначити, що адипонектин сприяє зменшенню інсулінової резистентності в тканинах організму.

Тривале використання діуретиків традиційно асоціюється з підвищеним ризиком розвитку тіазид-асоційованого цукрового діабету та зниженням вмісту калію в сироватці крові. Мета-аналіз 59 досліджень показав значну кореляцію між ступенем тіазид-індукованої гіпокаліємії та підвищенням рівня глюкози натще в плазмі крові [22]. Також існують докази того, що профілактика гіпокаліємії шляхом додаткового прийому калію або використання калійзберігаючих агентів зменшує рівень гіперглікемії натще-серце [22]. Звісно, що навіть серед хворих на АГ з контрольованим АТ виникнення нового випадку цукрового діабету прогнозує високий ризик розвитку подальших несприятливих серцево-судинних подій, і їх частота така ж висока, як і при раніше відомому діабеті. Тому виникає важливе питання: чи можна результати проведеного дослідження трансформувати у діагностичний алгоритм, спрямований на ранню діагностику та попередження нових випадків цукрового діабету та майбутню серцево-судинну захворюваність і смертність [23].

Інсулінова резистентність, збільшення індексу НОМА-IR та гіперглікемія натще вважаються незалежними предикторами розвитку нового випадку цукрового діабету [24, 25]. До речі, і у хворих на цукровий діабет, і без нього підвищений індекс НОМА-IR є предиктором несприятливих кардіоваскулярних подій. У будь-якому випадку, резистентність до інсуліну може розглядатися як важливий фактор патогенезу серцево-судинних захворювань. Проте необхідно усвідомити, чи зменшує зниження індексу НОМА-IR кардіоваскулярний ризик. Ця інформація буде мати велике клінічне значення, оскільки це може обґрунтувати використання препаратів, здатних поліпшити чутливість до інсуліну, таких як небіволлол, з метою зниження подальшого кардіоваскулярного ризику. У цьому контексті важливо пам'ятати, що фізична активність також підвищує чутливість до інсуліну, і як було показано у дослідженні Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. et al. (2001), вона здатна попереджати серцево-судинні захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу [14, 25]. З іншого боку, призначення метформіну – гіпоглікемізуючого препарату, який ефективно знижує індекс НОМА-IR, – було єдиним позитивним терапевтичним підходом, пов'язаним зі зниженням захворюваності на інфаркт міокарда у Великобританії (U.K. Prospective Diabetes Study) [26]. Саме цим спеціально розробленим дослідженням слід адресувати питання щодо лікування індукованих НОМА-IR модуляцій з точки зору серцево-судинного ризику. Слід підкреслити, що за ефективністю щодо зниження артеріального тиску додання обох доз ГХТЗ 12,5

мг і 25 мг до небіволлолу було майже ідентичним, але тільки більш високі дози тіазиду негативно впливають на метаболізм глюкози порівняно з монотерапією небіволлолом. При цьому, як вказано в недавній постанові з лікування АГ, додання 12,5 мг ГХТЗ до блокатора  $\beta$ -адренорецепторів небіволлолу необхідно вважати виправданим.

## Висновки

1. Комбінація небіволлол – ГХТЗ 12,5 мг більш збалансована за критерієм ефективність/безпека, ніж комбінація з більшою дозою тіазиду.

2. Гіпотензивний ефект комбінації небіволлол 5 мг – ГХТЗ 12,5 мг був достатнім для зниження САТ на 16,3 мм рт.ст., ДАТ – на 9,8 мм рт.ст. у хворих на АГ, що було вищим, ніж при призначенні небіволлолу 5 мг у вигляді монотерапії.

2. На відміну від комбінації небіволлол 5 мг – ГХТЗ 25 мг, комбінація небіволлол – ГХТЗ 12,5 мг зумовлювала покращення показників вегетативної функції у вигляді зростання рівня статистичних показників парасимпатичної ланки, зменшення впливу симпатичної ланки при аналізі хвилових показників симпто-парасимпатичної взаємодії, що сприяло уникненню несприятливих серцево-судинних подій у майбутньому.

3. Комбінація небіволлол – ГХТЗ 12,5 мг при надійній гіпотензивній дії була безпечною в плані розвитку майбутнього ЦД. Показники індексу НОМА,  $HbA_{1c}$  та глюкози натще в процесі тривалого прийому майже не змінювалися.

## Список використаної літератури

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2012. – 83 с.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–219.
3. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артеріальна гіпертензія: Практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
4. Сиренко Ю.Н. Артеріальна гіпертензія: какова наша главная цель? // Терапія. Український медичний вісник. – 2006. – №3. – С. 12–16.
5. Price A.L., Lingvay I., Szczepaniak E.W. et al. The metabolic cost of lowering blood pressure with hydrochlorothiazide // Diabetol. Metab. Syndr. – 2013. – Vol. 5. – P. 35.
6. Sica D.A., Moser M. Diuretic therapy in cardiovascular disease / Black H.R., Elliott W.J. // Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2007.
7. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. – P. 893–898.
8. Poirier L., Cleroux J., Nadeau A. et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics hypertensive patients // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 1429–1435.
9. 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. – Vol. 24. – P. 591–596.
10. Broeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 677–684.
11. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 905–912.
12. Maffei H., Vecchione C., Aretini A. et al. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites // Am. J. Hypertension. – 2006. – Vol. 19. – P. 579–586.



13. Liberopoulos E.N., Tsouli S., Mikhailidis D.P. et al. Preventing type 2 diabetes in high risk patients: an overview of lifestyle and pharmacological measures // *Curr. Drug Targets.* – 2006. – Vol. 7. – P. 211–213.
14. Mason J.M., Dickinson H.O., Nicolson D.J. et al. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1777–1781.
15. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. et al. Diet, lifestyle, and the risk of metabolic syndrome in women // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 790–797.
16. Marazzi G., Volterrani M., Caminiti G. et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose and lipid metabolism in hypertensive patients // *Adv. Ther.* – 2010. – Vol. 27. – P. 655–664.
17. Shen L., Shah B.R., Reyes E.M. et al. Role of diuretics, beta blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study // *BMJ.* – 2013. – Vol. 347. – P. f6745.
18. Carter B.L., Einhorn P.T., Brands M. et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 30–36.
19. Fratta Passini A., Garbin U., Nava M.C. et al. Nebivolol decrease oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation // *J. Hypertension.* – 2005. – Vol. 23. – P. 589–596.
20. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K. et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1888–1904.
21. Cominacini L., Fratta Pasini A., Garbin U. et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1838–1844.
22. Murakami H., Ura N., Furuhashi M. et al. Role of adiponectin in insulin-resistant hypertension and atherosclerosis // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. 705–710.
23. Zillich A.J., Garg J., Basu S. et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48. – P. 219–224.
24. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 963–969.
25. Turnbull F., Neal B., Algert C. et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1410–1419.
26. Bonora E., Kiechl S., Willeit J. et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 318–324.
27. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 405–412.

## Резюме

### Значение фармакологической блокады симпатического отдела вегетативной нервной системы небивололом в комбинации с гидрохлоротиазидом у больных артериальной гипертензией с сопутствующим метаболическим синдромом

В.В. Батушкин

ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», ГКБ №5, Киев

По данным украинской статистики у 50–75% пациентов с артериальной гипертензией для эффективного контроля артериального давления требуется назначение комбинированной антигипертензивной терапии. В статье проводится анализ гипотензивной эффективности фиксированной комбинации небиволола с гидрохлоротиазидом (ГХТЗ) у больных артериальной гипертензией с сопутствующим метаболическим синдромом. На базе многочисленных клинических исследований и фактического материала автора показаны дополнительные преимущества комбинированной терапии, а именно – использования комбинации небиволол 5 мг и ГХТЗ 12,5 мг, профиль ее безопасности при длительном применении, включая положительное влияние на функцию вегетативной нервной системы и факторы метаболизма глюкозы. Применение ГХТЗ и небиволола при лечении артериальной гипертензии базируется на данных доказательной медицины. Комбинация небиволол 5 мг – ГХТЗ 12,5 мг более сбалансирована по критерию эффективность/безопасность, чем комбинация с большей дозой тиазида (25 мг). Прием данной комбинации приводил к улучшению показателей вегетативной функции и не оказывал отрицательного влияния на метаболизм глюкозы по сравнению с монотерапией небивололом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, монотерапия, эффективная комбинация, небиволол, гидрохлоротиазид, метаболизм глюкозы

## Summary

### The importance of pharmacological blockade of the sympathetic part of the autonomic nervous system with nebivolol in combination with hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and concomitant metabolic syndrome

Batushkin V.V.

PHEE Kyiv Medical University, city clinical hospital №5, Kyiv

According to the Ukrainian statistics data, 50–75% of patients with hypertension for effective control of blood pressure is required the appointment of combined antihypertensive therapy.

The article analyzes the antihypertensive efficacy of a fixed combination of nebivolol with hydrochlorothiazide (HCTZ) in patients with arterial hypertension and concomitant metabolic syndrome. Based on numerous clinical studies and the author's actual material, additional advantages of combined therapy are shown, namely the use of the combination of nebivolol 5 mg and HCTZ 12.5 mg, its safety profile for prolonged use, including a positive effect on the function of the autonomic nervous system and glucose metabolism factors. The use of HCTZ and nebivolol in the treatment of hypertension is based on evidence-based medicine. The combination of nebivolol 5 mg - HCTZ 12.5 mg is more balanced by the effectiveness / safety criterion than the combination with a higher dose of thiazide (25 mg). Administration of this combination led to improvement of the vegetative function indices and did not have a negative effect on glucose metabolism in comparison with nebivolol monotherapy.

**Key words:** arterial hypertension, monotherapy, effective combination, nebivolol, hydrochlorothiazide, glucose metabolism