

УДК 616.132+616.379-008.61:615.22

**A. Briasoulis, R. Oliva, R. Kalaitzidis, C. Flynn, I. Lazich, C. Schlaffer, G. Bakris**

Секція ендокринології, діабету й метаболізму, Відділ медицини, Центр вивчення гіпертензії ASN, Університет Чикаго – факультет медицини, Чикаго, Іллінойс, США

## Вплив небівололу на податливість аорти в пацієнтів із цукровим діабетом та максимальною блокадою ренін-ангіотензинової системи: дослідження EFFORT<sup>1</sup>

Сприятливі ефекти небівололу на жорсткість аорти та ендотеліальну дисфункцію добре відомі та відрізняються від таких у  $\beta$ -адреноблокаторів без властивостей вазодилатації. У цьому дослідженні перевіряється гіпотеза про те, що додавання небівололу до лікування пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, які є в основному афроамериканцями й уже отримують максимально переносні дози блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), сприятиме подальшому поліпшенню податливості артерій великого діаметра. Пацієнти із ЦД 2-го типу та артеріальною гіпертензією, які отримували максимально переносні дози блокаторів РАС ( $n=70$ ), були рандомізовані у групи щоденного прийому небівололу або метопрололу сукцинату. Дози титрували до тих пір, поки рівень систолічного артеріального тиску (САТ) не становив  $< 130$  мм рт. ст. Визначення центрального аортального тиску та інших гемодинамічних показників за допомогою апланаційної тонометрії на променевої артерії та аналіз швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) проводили регулярно під час повторних візитів упродовж 6-місячного періоду. В обох групах – метопрололу сукцинату й небівололу – виявлено зниження САТ на плечовій артерії (на  $8,2 \pm 4,3$  мм рт. ст. ( $p=0,01$ ) та на  $7,8 \pm 3,7$  мм рт. ст. ( $p=0,002$ ) відповідно) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) в аорті (на  $2,4 \pm 1,8$  мм рт. ст. ( $p=0,039$ ) та на  $4,0 \pm 2,9$  мм рт. ст. ( $p=0,013$ ) відповідно). Рівень САТ в аорті статистично значуще знизився лише у групі небівололу (зі  $125,3 \pm 8,0$  до  $121,6 \pm 8,2$  мм рт. ст.;  $p=0,025$ ). Не виявлено статистично значущих відмінностей між порівнюваними групами щодо ступеня зниження аортального САТ, ДАТ, індексу аугментації або ШППХ. Статистично значуще збільшення рівня глікозильованого гемоглобіну спостерігали лише в групі метопрололу. У пацієнтів з добре контрольованим ЦД 2-го типу та артеріальною гіпертензією, які отримують максимально переносні дози блокаторів РАС, небіволол, порівняно з метопрололу сукцинатом, не сприяє додатковому, статистично значущому зниженню величини артеріального тиску в аорті, однак підтримує стабільний метаболічний профіль.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, артеріальний тиск,  $\beta$ -адреноблокатори.

Небіволол – високоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів, хімічні та гемодинамічні властивості якого відрізняються від таких у раніше розроблених  $\beta$ -адреноблокаторів. Порівняно з традиційними селективними блокаторами  $\beta_1$ -адренорецепторів, наприклад, метопрололу сукцинатом, небіволол має додаткові вазодилаторні

властивості за рахунок стимуляції продукції моноξειду нітрогену (NO) ендотеліоцитами [13, 26], що здійснюється шляхом активації  $\beta_3$ -адренорецепторів [6] та взаємодії з естрогеновими рецепторами [8]. Небіволол сприяє пригніченню оксидантного стресу за первинної артеріальної гіпертензії (АГ) та збільшує біодоступ-

<sup>1</sup> J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2013. – Vol. 15. – P. 473–479.

ність NO шляхом активації ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і зменшення вмісту асиметричного диметиларгініну, що циркулює (ADMA) [20, 21]. Застосування небівололу також сприяє відновленню біодоступності NO на рівні ендотеліальних клітин, виділених з крові афроамериканців, в яких спостерігається погіршення вивільнення NO у відповідь на вплив традиційних чинників [18].

Як відомо, центральний артеріальний тиск (АТ) більш тісно асоціюється із серцево-судинними наслідками, ніж тиск, виміряний на плечовій артерії [14]. Збільшення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) свідчить про те, що судини стають більш жорсткими, і це асоціюється зі зростанням серцево-судинного ризику (ССР) та прогресуванням хронічного захворювання нирок (ХЗН) [4, 12, 22]. Результати дослідження Conduit Artery Function Evaluation (SAFE) [28] свідчать, що препарати, які зменшують як центральний аортальний тиск, так і АТ на периферії, більш ефективно сприяють зниженню ССР, порівняно з тими засобами, що впливають лише на тиск у периферійних артеріях. Традиційні  $\beta$ -адреноблокатори, наприклад, атенолол і метопролол, сприяють зниженню ССР у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, проте, на відміну від блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), не впливають на жорсткість аорти. Дотепер не проводили досліджень, в яких би порівнювали вплив традиційних  $\beta$ -адреноблокаторів та більш нових представників цього класу з властивостями вазодилатації на податливість судин у пацієнтів, що мають цукровий діабет (ЦД) 2-го типу і застосовують максимально переносні дози блокаторів РАС. Ураховуючи те, що в пацієнтів із ЦД, порівняно з особами такого ж віку без ЦД, спостерігається збільшення величини ШППХ [25], а також те, що в афроамериканців реєструють зниження відповіді на індуктори вивільнення NO приблизно на 50 %, це дослідження було сплановане таким чином, щоб вивчити вплив терапії небівололом, порівняно із застосуванням метопрололу сукцинату, на периферійний та аортальний АТ, а також податливість (комплаєнс) аорти. Була висунута нульова гіпотеза про те, що небіволол, порівняно з метопрололу сукцинатом, не чинитиме вплив на податливість аорти в пацієнтів із ЦД 2-го типу, що є переважно афроамериканцями й отримують максимально переносні дози блокаторів РАС.

## Матеріали і методи

### Дизайн дослідження

Мета дослідження EFFORT – вивчити вплив терапії небівололом та метопрололу сукцинатом

на центральний аортальний тиск і гемодинаміку в пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримують максимально переносні дози блокаторів РАС.

Дослідження було проспективним, відкритим, у паралельних групах, із засліпленими кінцевими точками (рис. 1). Критеріями залучення в дослідження були: вік понад 50 років, верифікований ЦД 2-го типу з анамнезом не менше 5 років, для контролю якого не застосовується інсулін (рівень глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) < 8,5 %), збільшення АТ (> 130/80 мм рт. ст. і < 160/100 мм рт. ст.) на тлі максимально переносних доз блокаторів РАС перед рандомізацією. Критеріями вилучення були: наявність гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, інсульту/транзиторної ішемічної атаки або серцевої недостатності впродовж останнього року, фібриляція передсердь, величина розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>), а також дані про бронхіальну астму в анамнезі.

Бета-адреноблокатори, які пацієнти приймали напередодні залучення в дослідження, відміняли за 3 тижні до рандомізації (період «промивання»). Рандомізація у дослідженні була одночасною. Пацієнтів рандомізували або в групу небівололу, або метопрололу сукцинату. Після рандомізації кожні 2 тижні здійснювався візит пацієнтів з метою титрування досліджуваних препаратів, після чого один раз на місяць проводили моніторинг АТ, а також вимірювання ШППХ, індексу аугментації (ІА) та податливості аорти за допомогою пристрою Sphygmacor (AtCor Medical, Австралія). На кожному візиті «титруванні», якщо в пацієнта не було досягнуто цільового значення АТ 130/80 мм рт. ст., дозу досліджуваних препаратів збільшували. Останній візит здійснювався на шостому місяці дослідження, і всі фінальні лабораторні вимірювання проводили у цей час. У пацієнтів, рандомізованих у групу небівололу, початкова доза препарату становила 5 мг і титрувалася за потреби до максимальної дози 40 мг через кожні 2 тижні, якщо не вдавалося досягнути цільових значень АТ. У пацієнтів, рандомізованих у групу метопрололу сукцинату, початкова доза препарату становила 50 мг один раз на добу і титрувалася за потреби до максимальної дози 200 мг кожні 2 тижні, якщо не досягалися цільові рівні АТ.

### Лабораторні дослідження

Лабораторні дослідження проводилися на тижнях 0, 12 і 24 (усі – натще) і передбачали такі тести: ліпіди в сироватці крові (зокрема субфракції), глюкоза,  $HbA_{1c}$ , електроліти в сироватці крові (натрій, калій, хлориди, бікарбонат),

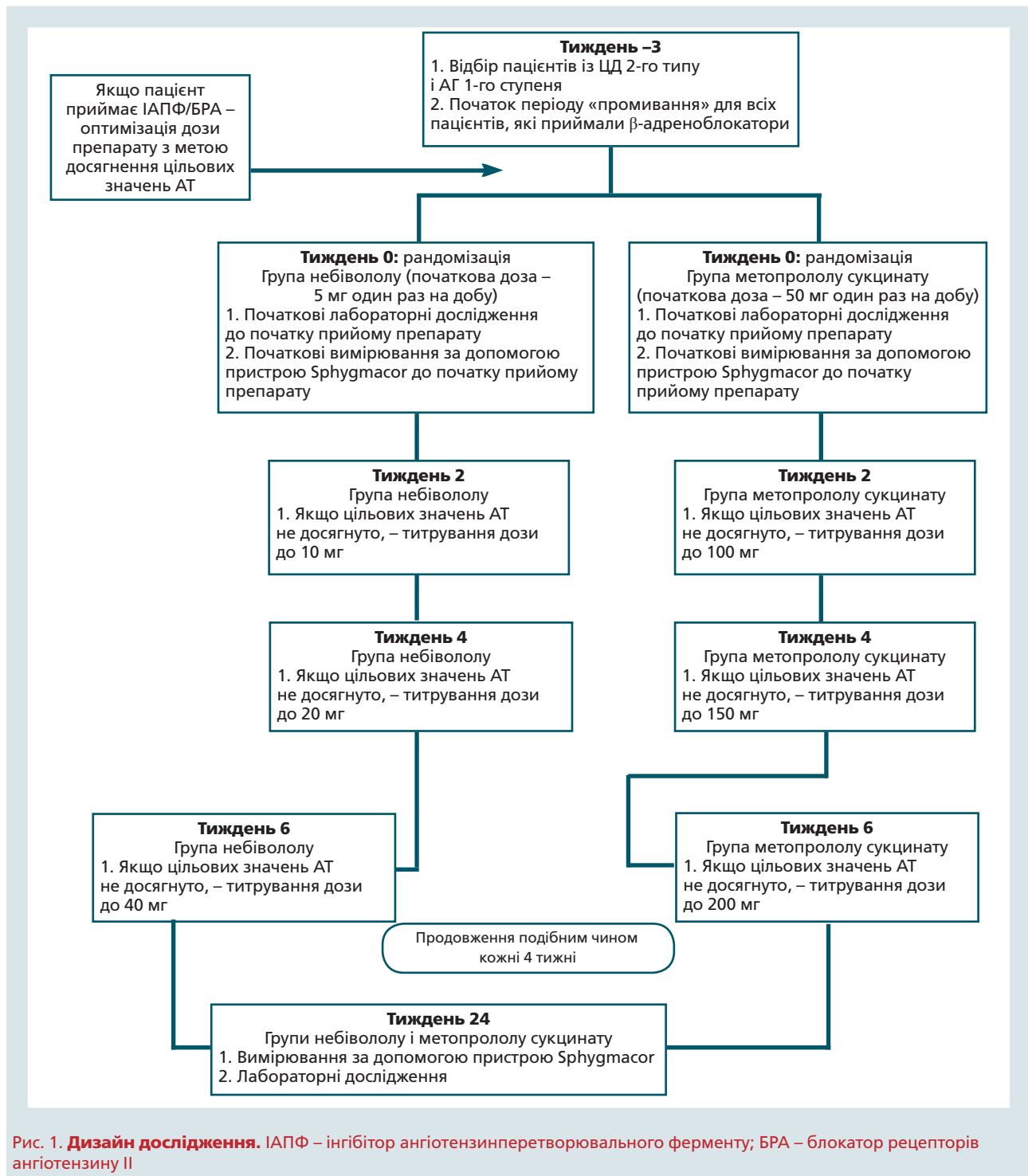


Рис. 1. Дизайн дослідження. ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II

креатинін і розрахунок ШКФ, а також відношення альбумін/креатинін у сечі. Усі зразки відправляли до центральної лабораторії QuestLabs (Чикаго).

### Вимірювання артеріального тиску та аналіз пульсової хвилі на променевій артерії

Вимірювання АТ здійснювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця, під

час кожного візиту за допомогою автоматичних пристроїв, валідизованих у попередніх клінічних дослідженнях, або ручних сфігмоманометрів; вимірювання проводив кваліфікований лікар або лаборант. В усіх випадках АТ вимірювали тричі з 5-хвилинним інтервалом, розраховували середнє арифметичне отриманих значень. Щоразу подібним чином визначали і частоту скорочень серця (ЧСС).

ШППХ вимірювали за допомогою пристрою Sphygmasor (AtCor) з апланаційною тонометрією. Зміни показників фіксували на променевій артерії. Вимірювання проводив клініцист, який пройшов спеціальні курси навчання користування пристроєм. Пристрій дозволяє автоматично вимірювати ІА як відношення:

$$IA = 100 \times (P_2 - ДАТ) / (P_1 - ДАТ),$$

де  $P_1$  – тиск на рівні першого систолічного піку,  $P_2$  – тиск на рівні другого систолічного піку, ДАТ – діастолічний АТ.

Показники ІА й тиску були отримані на основі аналізу трансформованих і масштабованих кривих, які відображають центральний аортальний тиск. ІА та пульсовий АТ (ПАТ) виражали у відсотках. Ампліфікацію ПАТ визначали як відношення П/А, де П – пульсовий тиск на плечовій артерії, А – аортальний (центральний) ПАТ (мм рт. ст.).

### Визначення безпечності й переносності лікування

Оцінювання безпечності й переносності лікування здійснювали шляхом моніторингу небажаних подій, пов'язаних з прийомом досліджуваного препарату, на момент кожного візиту після рандомізації. Кожна небажана подія була задокументована й описана.

### Кінцеві точки (первинні та вторинні)

Первинною кінцевою точкою була зміна центрального аортального тиску наприкінці лікування порівняно з вихідним значенням, яка визначалася між групами порівняння. Вторинними кінцевими точками були зміни ІА, ШППХ, САТ і ДАТ на плечовій артерії, а також ПАТ наприкінці лікування порівняно з вихідними значеннями, які визначалися між групами порівняння.

### Статистичний аналіз

Обсяг вибірки у 60 пацієнтів допускав 10 % рівень вибуття з дослідження і був розрахований для забезпечення 90 % статистичної потужності дослідження ( $p < 0,05$ ) щодо виявлення різниці 3 мм рт. ст. рівня центрального аортального систолічного тиску через 26 тижнів. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм SPSS. Усі кількісні ознаки перевіряли на нормальність розподілу. Усі види аналізу здійснювали за методами intention-to-treat<sup>1</sup> та on-treatment<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Аналіз результатів дослідження, виходячи з наміру застосувати лікування (розподілу пацієнтів у групи на етапі рандомізації).

<sup>2</sup> Аналіз результатів на вибірці пацієнтів, які повністю виконали протокол дослідження за критеріями залучення, процедурами та оцінюванням наслідків (per-protocol).

Центральну тенденцію та варіацію кількісних ознак, розподіл яких відповідав нормальному, позначали як середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення; якщо розподіл ознаки відрізнявся від нормального, їх позначали як медіану та міжквартильний інтервал. Порівняння категоріальних ознак у двох рандомізованих групах здійснювали за допомогою критерію  $\chi^2$  та точного критерію Фішера. Для порівняння кількісних ознак між групами лікування застосовували непарний t-тест Стьюдента. Для оцінювання кінцевих точок проводили post hoc аналіз повторних вимірювань у рамках змішаної моделі. При цьому кінцеві точки лікування небівололом і метопрололу сукцинатом були головними ефектами, а показники АТ на плечовій артерії, центрального аортального тиску, ІА та ШВХ, а також показники метаболізму виступали як залежні ознаки. При побудові змішаних моделей застосовували пряме визначення правдоподібності з фіксованими ефектами лікування, динамічного спостереження та взаємодії препаратів у процесі динамічного спостереження. Для моделювання похибки на рівні пацієнтів застосовували неструктуровану коваріаційну матрицю. Усі критерії були двосторонніми з рівнем статистичної значущості 5 %.

Протокол дослідження був ухвалений локальною етичною комісією і внесений до бази даних ClinicalTrials.gov (NCT00829296).

### Результати

У дослідженні EFFORT 70 осіб були рандомізовані на групи: 34 хворих приймали небіволол (група небівололу) і 36 пацієнтів застосовували метопрололу сукцинат (група метопрололу). Демографічні, біохімічні та гемодинамічні показники хворих наведені у *табл. 1*. При порівнянні груп лікування (популяція on-treatment) не виявлено статистично значущих відмінностей за демографічними і клінічними показниками, окрім початкової частоти застосування статинів, яка була вищою у групі небівололу. Дев'ять пацієнтів (4 у групі метопрололу і 5 – небівололу) в процесі 26-тижневого спостереження передчасно припинили прийом досліджуваного препарату, і їм не виконували фінальних досліджень; саме тому вони були вилучені з аналізу on-treatment. Причини припинення прийому препаратів обговорюються у розділі «Небажані події». Таким чином, протокол дослідження завершив 61 пацієнт (32 – у групі метопрололу і 29 – небівололу). Аналіз за методом intention-to-treat був проведений як вторинний; він виявив подібні

Таблиця 1  
Початкові демографічні та лабораторні показники (популяція on-treatment)

Показник	Метопролол (n = 32)	Небіволол (n = 29)	p
Вік, середнє (СВ), роки	64,8 (5,6)	65,5 (7,1)	0,69
Жінки, %	23 (72)	20 (69)	0,8
Раса			
Афроамериканці, n (%)	25 (78,1)	23 (79,3)	0,704
Європеоїди, n	5	4	–
Латиноамериканці, n	1	0	–
Азіати, n	1	2	–
Куріння			
Ні, n (%)	19 (59,3)	12 (41,4)	0,074
Колишні курці, n	4	1	–
Так, n	9	16	–
Статини, n (%)	19 (59,3)	25 (86,2)	0,02
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	33,4 ± 6,1	34,2 ± 6,5	0,6
HbA <sub>1c</sub> , мг/дл	6,6 ± 0,8	6,7 ± 0,8	0,41
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	80,4 ± 23,5	73,8 ± 20,0	0,24
Тригліцериди, мг/дл	127,1 ± 77,5	107,9 ± 43,8	0,25
ЛПНГ, мг/дл	87,1 ± 29,5	92,7 ± 34,8	0,5
ІА при ЧСС 75 за 1 хв	26,2 ± 11,3	22,1 ± 9,1	0,09
ШППХ, м/с	6,52 ± 1,20	6,48 ± 0,80	0,88
САТ (плечова артерія), мм рт. ст.	139,4 ± 9,1	139,6 ± 9,1	0,94
ДАТ (плечова артерія), мм рт. ст.	78,9 ± 8,4	78,7 ± 7,6	0,89
Аортальний САТ, мм рт. ст.	127,8 ± 8,7	125,3 ± 8,0	0,26
Аортальний ДАТ, мм рт. ст.	79,8 ± 8,4	79,0 ± 6,9	0,66
Ампліфікація ПАТ (центральный ПАТ/ПАТ на плечовій артерії)	0,79 ± 0,09	0,77 ± 0,08	0,14

ЛПНГ – ліпопротеїни низької щільності; СВ – стандартне відхилення.

результати, отримані за методом on-treatment, щодо початкових даних і кінцевих точок, що було пов'язано з невеликим обсягом когорти пацієнтів. Ураховуючи те, що метою нашого дослідження було вивчення ефективності лікування на цій невеликій когорти, ми продемонстрували результати на популяції пацієнтів, які завершили протокол.

### Блокада ренін-ангіотензинової системи

Серед інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) на початку дослідження найчастіше застосовували лізиноприл у дозі 40 мг на добу: 53 % – у групі метопрололу і 5 % – небіволу. Серед блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на початку дослідження найчастіше застосовували лозартан у дозі 100 мг

на добу: 46 % – у групі метопрололу і 43 % – небіволу. Статистично значущих відмінностей щодо частоти пацієнтів, які приймали препарати різних класів, не виявлено.

### Частота скорочень серця й тиск на плечовій артерії

В обох групах лікування виявлено статистично значуще зменшення ЧСС ( $p < 0,001$ ; табл. 2). На тлі лікування метопрололу сукцинатом і небівололом спостерігали статистично значуще зменшення рівня офісного САТ на плечовій артерії у положенні сидячи ( $p = 0,010$  і  $p = 0,002$  відповідно). Величина ДАТ на плечовій артерії також зменшилася на тлі проведеного лікування ( $p = 0,031$  для групи метопрололу;  $p = 0,007$  для групи небіволу; див. табл. 2). Однак статис-



тично значущих відмінностей щодо зменшення АТ між групами порівняння на жодному з етапів дослідження не виявлено.

### Центральний аортальний тиск

В обох експериментальних групах спостерігали подібні зміни діастолічного аортального тиску на тлі 26-тижневого лікування (див. табл. 2). Як метопролол, так і небіволл сприяли статистично значущому зниженню рівня діастолічного аортального тиску ( $p=0,039$  і  $p=0,013$  відповідно). Небіволл також сприяв статистично значущому зниженню величини систолічного аортального тиску ( $p=0,025$ ), чого не спостерігали у групі метопрололу. Однак упродовж дослідження зміни систолічного і діастолічного аортального тиску в обох групах порівняння були зіставними (рис. 2).

Як небіволл, так і метопролол не приводили до статистично значущого зниження величини аортального пульсового тиску через 26 тиж дослідження (небіволл: з початкового значення  $(46,75 \pm 8,30)$  до  $(49,89 \pm 12,28)$  мм рт. ст. ( $p=0,27$ ); метопролол: з початкового значення  $(48,31 \pm 10,23)$  до  $(47,00 \pm 11,76)$  мм рт. ст. ( $p=0,42$ )). Однак лікування обома препаратами сприяло збільшенню показника ампліфікації ПАТ ( $p=0,02$  для групи метопрололу і  $p=0,003$  для групи небіволлу; див. табл. 2). Не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між змінами ЧСС, з одного боку, й аортального САТ і ДАТ – з другого, в групах метопрололу і небіволлу.

### Індекс аугментації та швидкість поширення пульсової хвилі

Статистично значущих відмінностей між групами метопрололу й небіволлу щодо ІА, стандартизованого за ЧСС (ІА75), не виявлено ( $p=0,85$ ). Більше того, графік ШППХ і ЧСС не виявив жодних статистично значущих відмінностей щодо ШППХ між групами метопрололу й небіволлу ( $p=0,5$  для обох груп; див. табл. 2).

### Біохімічні показники

У групі метопрололу сукцинату спостерігали збільшення рівня  $\text{HbA}_{1c}$  через 26 тиж лікування ( $p=0,007$ ), у той час як небіволл значуще не впливав на величину цього показника ( $p=0,39$ ) наприкінці дослідження (див. табл. 2). Метопролол ( $p=0,62$ ) та небіволл ( $p=0,83$ ) значуще не впливали на рівень загального холестерину через 26 тиж дослідження. Обидва препарати значуще не впливали ні на рівень ліпопроте-

їнів низької щільності, ні на вміст ліпопротеїнів високої щільності.

Лікування метопрололом призводило до різкого і стійкого зниження величини розрахованої ШКФ на 10 % ( $p=0,008$ ), у той час як небіволл значуще не впливав на функціональний стан нирок ( $p=0,63$ ; див. табл. 2).

### Небажані ефекти

У цьому дослідженні зареєстровано відносно невелику кількість небажаних ефектів. Серед 9 пацієнтів, які припинили прийом  $\beta$ -адреноблокаторів, троє вказали на стомлюваність та запаморочення і відмовилися від подальшого спостереження. Серед пацієнтів, які приймали метопролол, шестеро поскаржилися на стомлюваність, у той час як у групі небіволлу втома виникла у двох пацієнтів. Четверо пацієнтів у групі небіволлу і двоє – у групі метопрололу вказали на виникнення діареї. Не було повідомлень про симптомну брадикардію, яка б призводила до припинення лікування. Частота виникнення стомлюваності та діареї в обох порівнюваних групах статистично значуще не відрізнялася.

### Обговорення

Результати цього дослідження підтверджують початкову гіпотезу про те, що небіволл порівняно з метопрололу сукцинатом не сприяє подальшому поліпшенню податливості аорти в пацієнтів – переважно афроамериканців – із добре контрольованими АГ і ЦД 2-го типу, які отримують максимально переносні дози блокаторів РАС.

Наше дослідження є, певним чином, особливим, оскільки в ньому вперше вивчається вплив небіволлу на податливість аорти у переважно афроамериканців з добре контрольованими ЦД 2-го типу і АГ, які отримують максимально переносні дози блокаторів РАС. На відміну від результатів попередніх досліджень, у яких небіволл застосовували як монотерапію у пацієнтів з неконтрольованою АГ і без ЦД, у нашому дослідженні не показано подібного впливу препарату на центральний аортальний тиск або ШППХ [10, 15].

Виявлені в дослідженні наслідки можуть мати кілька причин. По-перше, початкові значення ШППХ були суттєво нижчими, ніж в інших дослідженнях, отже, очікуваний ефект від препарату, відповідно, був би меншим. По-друге, в пацієнтів був адекватний контроль АГ і рівня глюкози крові – в цілому,

**Таблиця 2**  
**Зміни гемодинамічних і метаболічних показників через 6 місяців**

Показник	Метопролол (n = 32)	Небіволол (n = 29)	p *
ЧСС за 1 хв			
Початково	74,5 ± 12,9	76,5 ± 10,1	0,63
Через 26 тиж	66,3 ± 12,8	65,1 ± 10,4	
p **	< 0,001	< 0,001	
САТ (плечова артерія), мм рт. ст.			
Початково	139,4 ± 9,1	139,6 ± 9,1	0,67
Через 26 тиж	131,8 ± 12,0	132,8 ± 10,7	
p **	0,010	0,002	
ДАТ (плечова артерія), мм рт. ст.			
Початково	78,9 ± 8,4	78,7 ± 7,6	0,33
Через 26 тиж	76,2 ± 8,0	74,4 ± 7,9	
p **	0,031	0,007	
Аортальний САТ, мм рт. ст.			
Початково	127,8 ± 8,8	125,3 ± 8,0	0,34
Через 26 тиж	123,8 ± 11,1	121,6 ± 8,2	
p **	0,1	0,025	
Аортальний ДАТ, мм рт. ст.			
Початково	79,8 ± 8,4	78,9 ± 6,9	0,3
Через 26 тиж	77,4 ± 8,4	74,9 ± 8,1	
p **	0,039	0,013	
Ампліфікація ПАТ, мм рт. ст.			
Початково	0,79 ± 0,09	0,77 ± 0,08	0,1
Через 26 тиж	0,85 ± 0,12	0,83 ± 0,09	
p **	0,02	0,003	
ІА при ЧСС 75 за 1 хв			
Початково	26,2 ± 8,3	22,0 ± 7,1	0,19
Через 26 тиж	24,6 ± 6,7	22,1 ± 7,4	
p **	0,280	0,9	
ШППХ, м/с			
Початково	6,52 ± 1,20	6,48 ± 0,80	0,86
Через 26 тиж	6,4 ± 1,3	6,3 ± 0,9	
p **	0,55	0,55	
НbA <sub>1c</sub> , мг/дл			
Початково	6,55 ± 0,81	6,72 ± 0,81	0,9
Через 26 тиж	7,0 ± 1,6	6,72 ± 0,84	
p **	0,007	0,39	
Загальний холестерин, мг/дл			
Початково	165,34 ± 31,30	169,8 ± 40,8	0,894
Через 26 тиж	166,65 ± 33,20	167,0 ± 30,9	
p **			
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )			
Початково	80,4 ± 23,5	73,8 ± 18,9	0,55
Через 26 тиж	74,1 ± 22,3	75,0 ± 21,3	
p **	0,008	0,63	

\* Статистична значущість різниці між групами порівняння. \*\* Статистична значущість різниці між початковим і кінцевим значенням усередині групи. Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення.

в межах рекомендованих значень. Результати проспективних досліджень, в яких вивчали β-адреноблокатори з властивостями вазодилатації, продемонстрували їх здатність зменшувати

вплив чинників серцево-судинного ризику і поліпшувати метаболічний контроль у пацієнтів із ЦД 2-го типу й АГ [2, 3]. У попередніх дослідженнях на малих вибірках пацієнтів з

АГ, які не отримували відповідного лікування, в цілому показано, що небіволол, порівняно з  $\beta$ -адреноблокаторами без властивостей вазодилатації, має переваги щодо зниження центрального АТ та зменшення жорсткості артеріальної стінки. У нашому дослідженні вплив обох препаратів на АТ на плечовій артерії, як і на ШППХ, був подібним.

У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з АГ, які раніше не отримували антигіпертензивної терапії, виявлено, що небіволол, порівняно з атенололом, значно зменшує величину ІА та збільшує ампліфікацію ПАТ [15]. Протилежні результати отримані в невеликому рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні, в якому порівнювали вплив атенололу в дозі 50 мг і небівололу в дозі 5 мг у 16 пацієнтів з ізольованою систолічною АГ, які раніше не отримували антигіпертензивної

терапії [7]. Не виявлено відмінностей між групами лікування щодо величин АТ на плечовій артерії, аортального САТ і ДАТ, а також ШППХ. Нарешті, в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 80 пацієнтів з АГ 1-го і 2-го ступенів, які раніше не отримували антигіпертензивної терапії, Р. Кампус та співавтори [10] порівнювали ефекти небівололу в дозі 5 мг на добу або метопрололу сукцинату в дозі 50 або 100 мг на добу впродовж одного року. Обидва  $\beta$ -адреноблокатори подібним чином знижували ЧСС, АТ на плечовій артерії, ІА та ШППХ. Однак статистично значуще зниження центрального аортального тиску спостерігали лише в групі небівололу. Наші результати найбільшою мірою узгоджуються з даними Р. Кампус та співавторів, окрім тієї особливості, що в нашому дослідженні АГ і ЦД у хворих були максимально контрольованими.

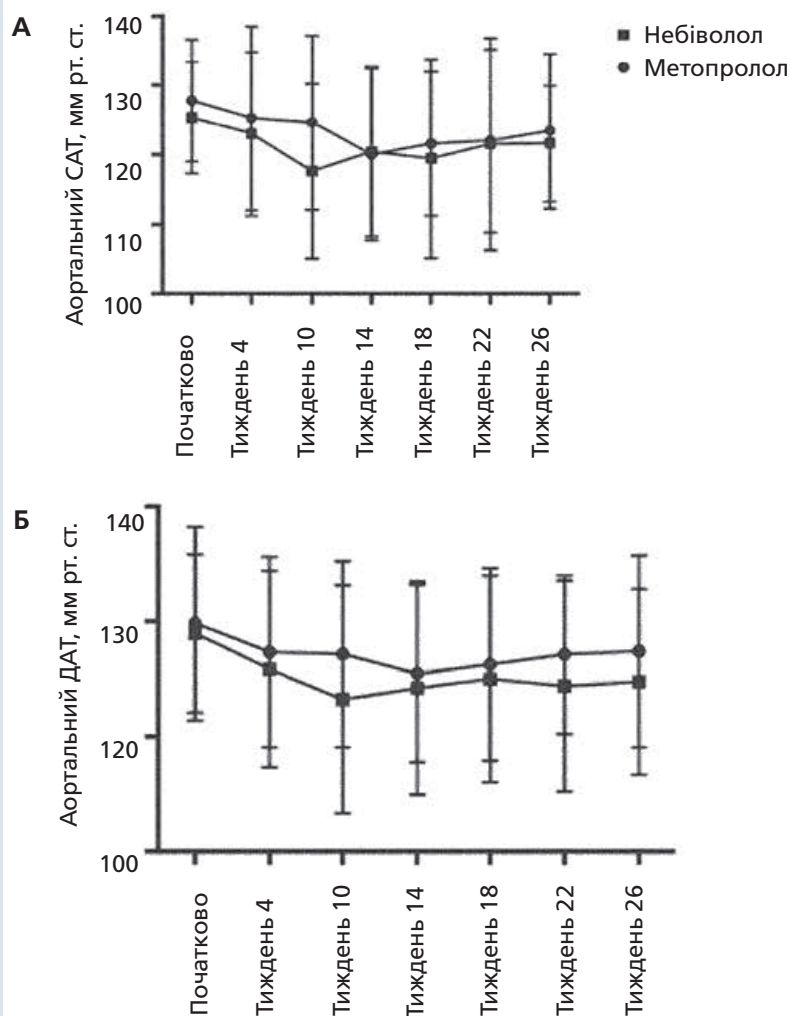


Рис. 2. Вплив лікування на аортальний систолічний (А) і аортальний діастолічний (Б) артеріальний тиск при спостереженні протягом 26 тижнів



У нашому дослідженні не слід ігнорувати роль застосування максимально переносних доз блокаторів РАС і позиціонувати його як чинник, що впливає на результати дослідження. Відомо, що ІАПФ поліпшують податливість артерій і знижують центральний артеріальний тиск у пацієнтів із ЦД і жорсткими стінками артерій [6, 19]. В окремих рандомізованих перехресних плацебоконтрольованих дослідженнях показано, що ІАПФ і БРА сприяли зниженню центрального аортального тиску більшою мірою, ніж АТ на плечовій артерії, і зменшували ІА у пацієнтів з АГ, які не отримували антигіпертензивної терапії [7, 19]. В інших клінічних дослідженнях блокатори РАС і блокатори кальцієвих каналів здійснювали більш виражений і сприятливий ефект на центральний аортальний тиск, порівняно з  $\beta$ -адреноблокаторами. Атенолол –  $\beta$ -адреноблокатор без властивостей вазодилатації, що найбільш часто вивчався у клінічних дослідженнях, – не продемонстрував здатності знижувати частоту серцево-судинних наслідків [5, 11, 27, 28].

Відмінності щодо зменшення ЧСС між зазначеними  $\beta$ -адреноблокаторами можуть бути зумовлені, зокрема, результатом взаємодії блокаторів РАС та інших  $\beta$ -адреноблокаторів. Однак у нашому дослідженні всі вимірювання ШППХ були стандартизовані за ЧСС 75 за 1 хв, незалежно від зміни цього показника порівняно з вихідним значенням. Таким чином, ефект брадикардії не міг впливати на інтерпретацію даних.

Додатковим чинником, який міг вплинути на виявлені відмінності, була частота застосування статинів, що відрізнялася у групах порівняння. Однак не виявлено статистично значущих відмінностей між групами щодо рівнів ліпопротеїнів низької та високої щільності, а також взаємодії у кожній групі з початковим застосуванням статинів. На сьогодні маємо дані про те, що статини здатні поліпшувати податливість судин незалежно від впливу на контроль рівня холестерину [1]. Однак такі дослідження не чисельні, і щодо цього ефекту статинів поки що немає чітких переконливих доказів [23].

Тривалість динамічного спостереження також могла вплинути на отримані результати. В інших дослідженнях, незважаючи на подібну тривалість динамічного спостереження, виявлено більшу кількість позитивних наслідків, хоча в деяких випадках цей період сягав одного року. Таким чином, на виявлену нами величину ефекту, ймовірно, впливала наявність макси-

мальної блокади РАС упродовж того самого періоду, як і в інших дослідженнях. Однак це було одним із основних питань, яке підняло наше дослідження.

Іншим можливим обмеженням дослідження було застосування показника каротидно-променевої ШППХ. Незважаючи на те, що як каротидно-стегнова, так і каротидно-променева ШППХ є точними сурогатними маркерами жорсткості артерій, розмежування між цим двома вимірюваннями на момент початку дослідження було недоступним.

Нарешті, відомо, що прийом  $\beta$ -адреноблокаторів асоціюється з погіршенням контролю глікемії і порушеннями ліпідного спектра [24]. Однак  $\beta$ -адреноблокатори з властивостями вазодилатації не викликають подібних побічних ефектів, про що свідчать результати великих клінічних досліджень. Вони продемонстрували, що карведилол, порівняно з метопрололом, сприяв кращому контролю глікемії та підвищував чутливість до інсуліну, не змінюючи рівень  $HbA_{1c}$  і не впливаючи на показники ліпідограми, у пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу [3]. Подібно до цього, небіволол мав подібні ефекти на рівень глюкози і ліпідів [2, 17]. Отримані нами дані узгоджуються з результатами цих досліджень і свідчать про переваги небівололу над метопрололом щодо підтримання стабільного контролю глікемії.

## Висновки

Це дослідження – перше серед тих, в яких вивчали ефекти різних  $\beta$ -адреноблокаторів у когорті пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і первинною артеріальною гіпертензією, які отримували максимально переносні дози інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II, а також мали адекватний контроль глікемії. Отримані нами результати свідчать про відсутність специфічного впливу досліджуваних  $\beta$ -адреноблокаторів на податливість артерій, окрім додаткового зниження величини артеріального тиску, в пацієнтів з адекватно контрольованими артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу.

**Конфлікт інтересів.** Жодним із авторів не заявлено про конфлікти інтересів, окрім Dr Bakris, якому був наданий дослідницький грант від Forest Laboratories, де були отримані дані для цього дослідження.

*Переклад к. мед. н. К.О. Міхалева*

## Література

1. Akgullu C., Ozdemir B., Yilmaz Y. et al. Effect of intensive statin therapy on arterial elasticity in patients with coronary artery disease // *Acta Cardiol.*– 2008.– Vol. 63.– P. 467–471.
2. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A., Brown N.J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome // *Hypertension.*– 2012.– Vol. 59.– P. 893–898.
3. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2004.– Vol. 292.– P. 2227–2236.
4. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // *Hypertension.*– 2002.– Vol. 39.– P. 10–15.
5. Davies J., Carr E., Band M. et al. Do losartan and atenolol have differential effects on BNP and central haemodynamic parameters? // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.*– 2005.– Vol. 6.– P. 151–153.
6. Dessy C., Moniotte S., Ghisidal P. et al. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 948–954.
7. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity // *Am. J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 19.– P. 214–219.
8. Garban H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 638–644.
9. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? // *J Hypertens.*– 2005.– Vol. 23.– P. 551–556.
10. Kampus P., Serg M., Kals J. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 57.– P. 1122–1128.
11. Khan B.V. The effect of amlodipine besylate, losartan potassium, olmesartan medoxomil, and other antihypertensives on central aortic blood pressure and biomarkers of vascular function // *Adv. Cardiovasc. Dis.*– 2011.– Vol. 5.– P. 241–273.
12. Kocyyigit I., Kaya M.G., Orselik O. et al. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients // *Am. J. Nephrol.*– 2012.– Vol. 36.– P. 11–18.
13. Ladage D., Brixius K., Hoyer H. et al. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*– 2006.– Vol. 33.– P. 720–724.
14. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 2588–2605.
15. Mahmud A., Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection // *Am. J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 21.– P. 663–667.
16. Manolis A.J., Iraklianos S., Pittaras A. et al. Arterial compliance changes in diabetic normotensive patients after angiotensin-converting enzyme inhibition therapy // *Am. J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 18.– P. 18–22.
17. Manrique C., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).*– 2009.– Vol. 11.– P. 309–315.
18. Mason R.P., Kalinowski L., Jacob R.F. et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 3795–3801.
19. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure // *Am. J. Hypertens.* 2004.– Vol. 17.– P. 118–123.
20. Oelze M., Daiber A., Brandes R.P. et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats // *Hypertension.*– 2006.– Vol. 48.– P. 677–684.
21. Pasini A.F., Garbin U., Stranieri C. et al. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 21.– P. 1251–1257.
22. Peralta C.A., Norris K.C., Li S. et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) // *Arch. Intern. Med.*– 2012.– Vol. 172.– P. 41–47.
23. Rizo E.C., Agouridis A.P., Elisaf M.S. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review // *Curr. Vasc. Pharmacol.*– 2010.– Vol. 8.– P. 638–644.
24. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Antihypertensive treatment with betablockers and the spectrum of glycaemic control // *QJM.*– 2006.– Vol. 99.– P. 431–436.
25. Schram M.T., Henry R.M., van Dijk R.A. et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study // *Hypertension.*– 2004.– Vol. 43.– P. 176–181.
26. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104.– P. 511–514.
27. Warmack T.S., Estes M.A., Heldenbrand S., Franks A.M. Beta-adrenergic antagonists in hypertension: a review of the evidence // *Ann. Pharmacother.*– 2009.– Vol. 43.– P. 2031–2043.
28. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 1213–1225.

**A. Briasoulis, R. Oliva, R. Kalaitzidis, C. Flynn, I. Lazich, C. Schläffer, G. Bakris**

Секция эндокринологии, диабета и метаболизма, Отдел медицины, Центр изучения гипертензии ASH, Университет Чикаго – факультет медицины, Чикаго, Иллинойс, США

**Влияние небиволола на податливость аорты у пациентов с сахарным диабетом и максимальной блокадой ренин-ангиотензиновой системы: исследование EFFORT**

Благоприятные эффекты небиволола на жесткость аорты и эндотелиальной дисфункции хорошо известны и отличаются от таковых у  $\beta$ -адреноблокаторов без свойств вазодилатации. В этом исследовании проверяется гипотеза о том, что добавление небиволола к лечению пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, которые являются в основном афроамериканцами и уже получают максимально переносимые дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), будет способствовать дальнейшему улучшению податливости артерий большого диаметра. Пациенты с СД 2-го типа и артериальной гипертензией, получавшие максимально переносимые дозы блокаторов РАС ( $n=70$ ), были рандомизированы в группы ежедневного приема небиволола или метопролола сукцината. Дозы титровали до тех пор, пока уровень систолического артериального давления (САД) не составил  $< 130$  мм рт. ст. Определение центрального аортального давления и других гемодинамических показателей с помощью апplanationной тонометрии на лучевой артерии и анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) проводили регулярно во время повторных визитов в течение 6-месячного периода. В обеих группах – метопролола сукцината и небиволола – выявлено снижение САД на плечевой артерии (на  $8,2 \pm 4,3$  мм рт. ст. ( $p=0,01$ ) и на  $7,8 \pm 3,7$  мм рт. ст. ( $p=0,002$ ) соответственно) и диастолического артериального давления (ДАД) в аорте (на  $2,4 \pm 1,8$  мм рт. ст. ( $p=0,039$ ) и на  $4,0 \pm 2,9$  мм рт. ст. ( $p=0,013$ ) соответственно). Уровень САД в аорте статистически значимо снизился только в группе небиволола (с  $125,3 \pm 8,0$  до  $121,6 \pm 8,2$  мм рт. ст.;  $p=0,025$ ). Не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами по степени снижения аортального САД, ДАД, индекса аугментации или СРПВ. Статистически значимое увеличение уровня гликозилированного гемоглобина наблюдали только в группе метопролола. У пациентов с хорошо контролируемым СД 2-го типа и артериальной гипертензией, получающих максимально переносимые дозы блокаторов РАС, небиволол по сравнению с метопролола сукцинатом, не способствует дополнительному, статистически значимому снижению величины артериального давления в аорте, однако поддерживает стабильный метаболический профиль.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, артериальное давление,  $\beta$ -адреноблокаторы.

**A. Briasoulis, R. Oliva, R. Kalaitzidis, C. Flynn, I. Lazich, C. Schläffer, G. Bakris**

Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, ASH Comprehensive Hypertension Center, The University of Chicago Medicine, Chicago, IL, USA

**Effects of nebivolol on aortic compliance in patients with diabetes and maximal renin angiotensin system blockade: The EFFORT Study**

The beneficial effects of nebivolol on arterial stiffness and endothelial dysfunction are well documented in untreated hypertensive patients and differ from non-vasodilatory  $\beta$ -blockers. This study tests the hypothesis that the addition of nebivolol in predominantly African American patients with type 2 diabetes already receiving maximally tolerated doses of renin-angiotensin system (RAS) blockers will further improve large artery compliance. Patients with type 2 diabetes and hypertension on maximal RAS blockade ( $n=70$ ) were randomized to nebivolol or metoprolol succinate daily. Doses were titrated until systolic blood pressure (SBP) was  $< 130$  mmHg. Radial artery applanation tonometry and pulse wave velocity (PWV) analysis were used to derive central aortic pressures and hemodynamic indices at repeated visits at intervals during a 6-month period. Both metoprolol succinate and nebivolol groups demonstrated reductions in brachial SBP ( $-8.2 \pm 4.3$  mmHg ( $p = 0.01$ ) and  $-7.8 \pm 3.7$  ( $p=0.002$ ), respectively) and aortic DBP ( $-2.4 \pm 1.8$  ( $p=0.039$ ) and  $-4.0 \pm 2.9$  mmHg ( $p = 0.013$ ), respectively). Aortic SBP decreased in the nebivolol group only ( $125.3 \pm 8.0$  to  $121.6 \pm 8.2$ ,  $p=0.025$ ). There were no between group differences in aortic SBP, DBP, augmentation index, or PWV reduction. A significant increase in hemoglobin A1c was observed only in the metoprolol group. In patients with well-controlled type 2 diabetes and hypertension treated with maximally tolerated RAS blockade, nebivolol does not offer significant reductions in aortic BP over metoprolol succinate but maintains a stable metabolic profile.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, blood pressure,  $\beta$ -blockers.