

НЕБИВАТОР

небиволол

Кардиоселективный бета-адреноблокатор
третьего поколения с вазодилатирующими
свойствами



НЕБИВАТОР
2,5-5 мг 1 раз в день

Рег. уд: ЛСР-005947/09

ПОКАЗАНИЯ:

Артериальная гипертензия
Ишемическая болезнь сердца
Профилактика приступов стабильной
стенокардии

Высокоселективный β_1 -адреноблокатор
3-го поколения с вазодилатирующими свойствами
для лечения артериальной гипертензии, ИБС

Форма выпуска:

Таблетки по 5 мг
№14 и №30

ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС Лтд.

Представительство в России: Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
тел.: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89, www.torrentpharma.ru



ТОРРЕНТ. ФОРМУЛА ЗДОРОВЬЯ

КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ФОРМАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС

С. Черёмушкин, кандидат медицинских наук,
Ю. Кучерявый, кандидат медицинских наук, **Т. Оганесян**
ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»
E-mail: svch555362@yandex.ru

Рассматриваются вопросы коррекции артериальной гипертензии (АГ) у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) с применением небиволола. Приведены данные проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности (оценка клинической эквивалентности) 2 режимов комбинированной терапии у больных с мягкой и умеренной формами АГ с сопутствующей ИБС: с использованием дженерика Небиватор (INN – Nebivolol, код АТХ – С07АВ12) и оригинального препарата Небилет.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, небиволол, Небиватор.

Согласно результатам многоцентровых исследований, β -аденоблокаторы (БАБ) оказывают выраженное антиишемическое действие. Мета-анализ 27 многоцентровых исследований, в которых приняли участие более 27 тыс. человек, показал, что антиишемическая активность БАБ соизмерима с таковой у антагонистов кальция и нитратов. При этом в отличие от них БАБ не только улучшают качество жизни, но и увеличивают выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а у больных с острым коронарным синдромом в анамнезе способствуют снижению риска развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) и смертности от него на 20% [1].

В 3 крупных хорошо организованных исследованиях по применению БАБ (MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; CIBIS II – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) показано, что при длительном приеме (6–21 мес) БАБ в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретиком риск смерти снижается на 34–65%, а риск госпитализаций – на 18–27% [2].

В проведенное в 2004 г. мультицентровое исследование SENIORS [3] было включено 2128 пациентов старше 70 лет (в среднем возраст – 76,1 года) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН); более 30% из них имели фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) >35%. Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я (n=1067) в дополнение к стандартному лечению ХСН (диуретики+ИАПФ) получала небиволол, 2-я (n=1061) – пла-

цебо. Начальная доза небиволола составила 1,25 мг/сут, дозу постепенно увеличивали в течение 16 нед до достижения целевой – 10 мг/сут (у 64,5% больных). Через 21 мес терапии у пациентов, получавших небиволол, основной показатель – число случаев смерти или госпитализаций в связи с сердечно-сосудистой патологией – был на 14% ниже, чем в группе плацебо (p=0,039). Риск возникновения внезапной смерти у больных, принимавших небиволол, был на 38% ниже, чем в группе плацебо.

Установлено, что важным и независимым прогностическим фактором смерти от любой причины и смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола в общей популяции является частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое [4, 5].

Небиволол (α , α' - [иминодиметил]бис [6-флюоро-2-[хромметанол)] – представитель III поколения блокаторов β -адренергических рецепторов, обладающий вазодилатирующими свойствами, – является рацемической смесью 1:1 D- и L-стереоизомеров. Это – единственный высокоселективный БАБ (индекс блокирования β_1/β_2 -рецепторов на принятых стандартных тест-системах – 288–293, у бисопролола – 26, метопролола – 25, атенолола – 15, пропранолола – 1,9), модулирующий синтез оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, что приводит к эндотелийзависимой вазодилатации и оказывает выраженное ангиопротективное действие [6–9].

Индукцируемая небивололом выработка NO в эндотелиальных клетках обуславливает физиологическую вено- и артериодилатацию, мягкое снижение пред- и постнагрузки, снижение конечного диастолического давления ЛЖ, устранение диастолической дисфункции сердца, увеличение коронарного кровотока, уменьшение реактивности коронарных сосудов, увеличение периферического кровотока, коррекцию дисфункции эндотелия, антиатеросклеротический и антитромбоцитарный эффекты [10].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с участием 909 пациентов с мягкой и умеренной гипертонией, убедительно показано, что небиволол в дозах от 1,25 до 40 мг/сут эффективно снижал систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) в противоположность плацебо через 84 дня от начала лечения (p<0,002 и p<0,001 соответственно) [11]. В открытом 6-недельном исследовании у 6356 пациентов с умеренной гипертонией небиволол (от 5 до 10 мг/сут) значительно снижал среднее САД и ДАД в сравнении с исходными (на 24 и 13 мм рт. ст. соответственно; p<0,001 для обоих показателей) [12]. В мета-анализе 12 рандомизированных клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) достижение целевого уровня АД при приеме небиволола было эффективнее, чем на фоне приема ИАПФ (отношение шансов – 1,92; p<0,001), других БАБ, блокаторов кальциевых каналов и лозартана [13].

Имеются также данные о наибольшей терапевтической эффективности небиволола у больных с АГ I–III степени, осложненной ХСН II–IV функционального класса (ФК); в этих случаях он оказывает выраженное положительное действие на показатели ЭКГ

и главное – повышает фракцию выброса, что сопряжено с регуляцией активности симпатико-адреналовой системы и снижением содержания сывороточного норадреналина. Применение небивола у пациентов среднего возраста (45–70 лет) сопровождается уменьшением уровня вегетативных и тревожных расстройств [14].

Комбинированная терапия широко используется в качестве основного подхода в лечении больных АГ, поскольку у большинства из них АГ эффективнее контролируется при назначении 2 и более антигипертензивных препаратов. Диуретики в сочетании с БАБ – высокоэффективная и безопасная комбинация. Она изучалась в нескольких крупномасштабных исследованиях (STOP [15]; MRC [16]; ALLHAT [17]), и ее эффективность может в настоящее время считаться убедительно доказанной.

В группе селективных β_1 -адреноблокаторов зарегистрирован дженерик небивола (INN – Nebivolol, код АТХ–С07АВ12) – препарат с торговым названием Небиватор, производимый индийской компанией Torrent Pharmaceuticals Ltd. Форма выпуска Небиватора – таблетки, содержащие 5 мг небивола.

Нами проведено проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности 2 режимов комбинированной терапии (оценка клинической эквивалентности) у больных с мягкой и умеренной формами АГ и сопутствующей ИБС с использованием дженерика Небиватор и оригинального препарата Небилет. Применялись препарат Небиватор 5 мг/сут+Лорвас® СР 1,5 мг или Небилет 5 мг/сут+Арифон ретард 1,5 мг.

Открытое перекрестное сравнительное рандомизированное исследование проведено на базе ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД». В исследование изначально были включены 60 пациентов с мягкой или умеренной формами АГ в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст – $47,4 \pm 1,3$ года), в том числе 26 (43,3%) женщин и 34 (56,7%) мужчины. Из числа включенных в исследование были отобраны пациенты (n=39), имевшие проявления ИБС.

Перекрестное исследование традиционно было проведено в 2 фазы. Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: 1-я группа (n=20) на 1-м этапе получала препарат Небиватор (таблетки 5 мг)+Лорвас® СР 1,5 мг; препараты принимали перед едой, запивая небольшим количеством воды. 2-я группа (n=19) на 1-м этапе получала препарат Небилет 5 мг+Арифон ретард 1,5 мг; препараты принимали перед едой, запивая небольшим количеством воды.

Ввиду перекрестного дизайна исследования через 14 дней у пациентов 1-й группы были отменены принимаемые препараты и начата терапия комбинацией Небилет 5 мг+Арифон ретард 1,5 мг, а пациенты 2-й группы стали принимать Небиватор 5 мг+Лорвас® СР 1,5 мг. Таким образом, каждый пациент в процессе исследования получал и дженерики, и оригинальные препараты, только в разной последовательности, что позволило в дальнейшем провести парный анализ результатов. Отсутствие отмывочного периода обусловлено тем, что, во-первых, для БАБ характерен синдром отмены, а во-вторых, больные с АГ должны

постоянно принимать гипотензивные препараты. Если больной до включения в исследование получал гипотензивную терапию, отменить ее нужно было не позже чем за 7 дней до включения в исследование.

Начальная доза Небиватора и Небилета составляла 2,5 мг/сут с последующим увеличением (через 3 дня) до 5 мг для обоих препаратов. Всем пациентам дополнительно назначали терапию индапамидом: Лорвас® СР – 1,5 мг/сут у больных, получавших Небиватор, или Арифон ретард – 1,5 мг/сут у больных, получавших Небилет.

Лечение сопутствующей патологии проводили по обычным стандартным схемам, если сопутствующая патология не была критерием исключения пациента из исследования.

Критерии включения в исследование:

- подписанное и датированное информированное согласие;
- возраст от 40 до 70 лет;
- мягкая или умеренная форма АГ (соответственно САД ≤ 140 –159 и ДАД ≤ 90 –99 мм рт. ст. или САД ≤ 160 –179 и ДАД ≤ 100 –109 мм рт. ст.);
- стабильная стенокардия напряжения I–II ФК на протяжении как минимум 3 мес при отсутствии необходимости постоянного приема нитратов.

В исследование были включены только пациенты, соответствующие всем указанным критериям. Традиционно все включенные в исследование пациенты не имели ни одного признака из числа критериев исключения:

- индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов;
- непереносимость или неэффективность терапии БАБ в анамнезе;
- синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II–III степени;
- постоянная или пароксизмальная формы фибрилляции предсердий;
- синдром слабости синусового узла;
- искусственный водитель ритма;
- гипотония, АД < 100 ;
- стенокардия напряжения III–IV ФК;
- сердечная недостаточность III–IV стадии по классификации NYHA;
- ИМ менее чем за 6 мес до начала исследования;
- операция аортокоронарного шунтирования, или коронарная ангиопластика в анамнезе, или эти операции, запланированные на период исследования;
- аневризма ЛЖ или аорты > 55 мм;
- гемодинамически значимые пороки сердца;
- ЧСС < 65 или 70 в минуту при визите для скрининга;
- наличие в анамнезе хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, ведущих к нарушению всасывания препарата, хирургических вмешательств на органах пищеварения (за исключением аппендэктомии);
- клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин;
- уровень трансаминазы, или общего билирубина, или щелочной фосфатазы более чем в 3 раза выше верхней границы нормы;

- гемоглобин >110 г/л (у мужчин) или 100 г/л (у женщин);
- бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце;
- прием пациентом любых бронходилатирующих препаратов;
- сахарный диабет типа 1 (инсулинзависимый);
- тиреотоксикоз;
- миастения;
- беременность и период лактации;
- участие в другом клиническом исследовании в последние 30 дней;
- нежелание или невозможность применения пациентами обоих полов методов контрацепции.

Дизайн исследования и продолжительность исследования представлены на схеме.

Во время скринингового обследования и во всех исследовательских точках всем пациентам были проведены:

- общеклиническое обследование – уточнение жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование (осмотр, пальпация и аускультация по общепринятым методикам, трехкратное измерение АД с вычислением среднего 3 измерений и подсчет ЧСС);
- клиническое измерение АД и ЧСС всем больным производил один и тот же лечащий врач с 9.00 до 10.00 ч до очередного приема гипотензивных препаратов; измерение АД выполнялось трижды с интервалом в 1 мин после 5-минутного отдыха в положении сидя;
- электрокардиография;
- суточное мониторирование АД и ЧСС;
- эхокардиографическое исследование (только на этапе скрининга);
- проба с дозированной физической нагрузкой (ФН) на велоэргометре с электромагнитным торможением с определением мощности пороговой ФН (на этапе скрининга и при последнем визите);
- лабораторное обследование: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови с определением концентрации калия, содержания глюкозы в плазме венозной крови (в ммоль/л) натощак, уровня креатинина (в ммоль/л), мочевой кислоты (в мкмоль/л), общего холестерина (в ммоль/л), триглицеридов (в ммоль/л); при повышенном уровне общего холестерина – исследование липидного спектра с определением основных классов липопротеидов.

Для оценки переносимости лечения учитывали побочные эффекты терапии путем свободного опроса больных ежедневно во время утреннего обхода врача. Возникшие нежелательные явления (НЯ) были классифицированы по степени тяжести:

- I степень – легкое НЯ, легко переносимое пациентом, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности;
- II степень – среднее НЯ, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности;
- III степень – тяжелое НЯ, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

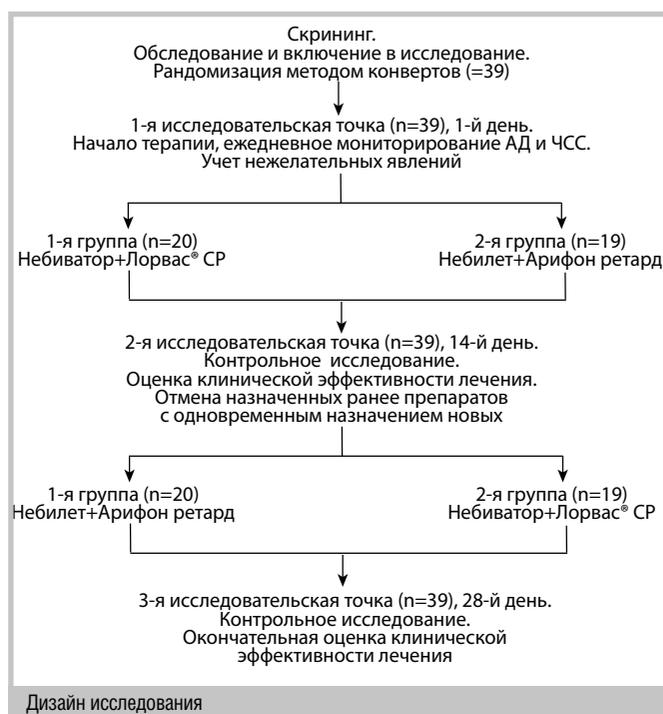
В нашем исследовании больных с НЯ II или III степени не было (см. ниже).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД». Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в нем.

Исходный целенаправленный опрос больных свидетельствовал о наличии значительного количества субъективных ощущений, главным из которых была головная боль (у 84,3% пациентов). Головная боль различалась по характеру, возникала в разное время суток, чаще всего больные характеризовали ее как тяжесть в голове. Интенсивность болевых ощущений и их частота нередко нарастали по мере увеличения АД. 2-м по частоте клиническим признаком было головокружение (у 51,4% пациентов), 3-м – невротические расстройства (у 41%). Они проявлялись раздражительностью, быстрой утомляемостью, подавленностью, нарушением сна и неустойчивым настроением. Эмоциональная лабильность сочеталась с выраженными вегетативными реакциями и часто развивалась после психоэмоциональных перегрузок. Кроме того, 28,1% больных описывали кардиалгии умеренной интенсивности, возникающие на фоне психоэмоционального напряжения и уменьшающиеся после назначения психотропных средств.

В качестве основного сопутствующего заболевания отмечена ИБС: стабильная стенокардия I ФК у 12 (30,8%) больных, стабильная стенокардия II ФК – у 27 (69,2%). ИМ более чем за 6 мес до начала исследования был у 3 (7,7%) пациентов.

Часть больных отмечали сердцебиение (43,5%), которое чаще всего было проявлением синусовой тахикардии или экстрасистолии, снижение толерантности к ФН, а также одышку.



При приеме препаратов в течение 14 дней пациенты наблюдали выраженное улучшение состояния (рис. 1). Достоверных различий между группами по частоте регистрации жалоб не отмечено. На фоне лечения обеими комбинациями препаратов (Небиватор+Лорвас® СР и Небилет+Арифон ретард) выявлено достоверное снижение офисного АД (рис. 2).

Таким образом, в обеих группах имело место статистически значимое ($p < 0,001$) снижение САД и ДАД ко 2-й неделе лечения. Статистический анализ не выявил различий между группами, получавшими оригинальные препараты или дженерики.

Отрицательный хронотропный эффект развился на фоне применения как комбинации с Небиватором (снижение ЧСС с $79,3 \pm 3,2$ до $64,5 \pm 2,4$ в минуту; $p < 0,001$),

так и с Небилетом (с $78,8 \pm 4,1$ до $63,6 \pm 3,1$ в минуту; $p < 0,001$).

По данным СМАД и ЧСС, в группе больных, получавших комбинацию с Небиватором, отмечалась достоверная динамика показателей суточных САД ($p < 0,001$), ДАД ($p < 0,001$) и ЧСС ($p < 0,01$). Выявлено статистически значимое снижение дневных показателей САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,001$). Достоверной была также динамика показателей ночного снижения ($p < 0,05$) – табл. 1.

В группе больных, получавших комбинацию с Небилетом, также достигнуто статистически значимое снижение всех показателей (табл. 2). При сравнении показателей, полученных при использовании 2 комбинаций препаратов, статистически достоверных различий не выявлено.

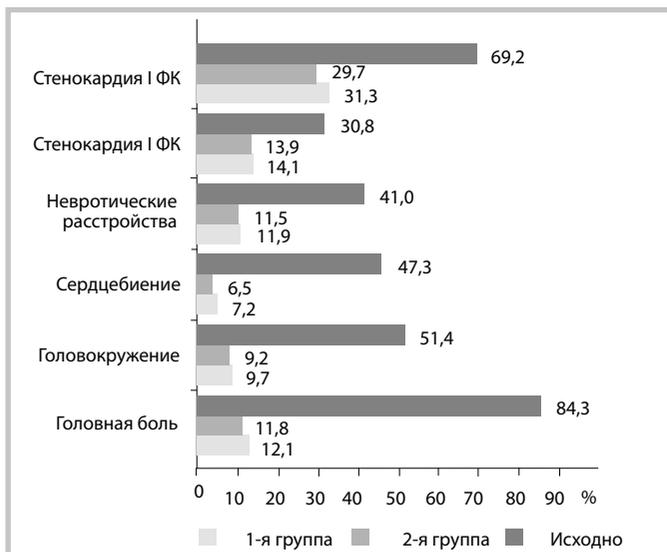


Рис. 1. Частота жалоб исходно и через 14 дней от начала терапии; 1-й этап перекрестного исследования: 1-я группа получает дженерики, 2-я – оригинальные препараты

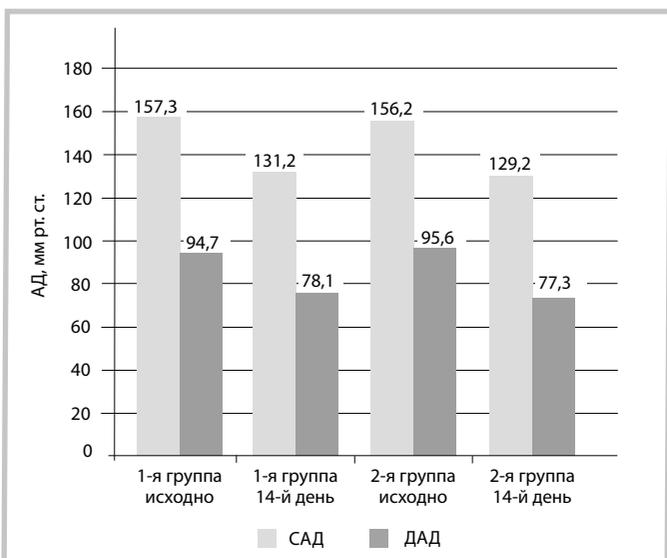


Рис. 2. Динамика офисного АД у больных к 14-му дню терапии; 1-й этап перекрестного исследования: 1-я группа получает дженерики, 2-я – оригинальные препараты

Таблица 1

Эффективность терапии по данным СМАД в группе больных, получавших Небиватор+Лорвас® СР

Параметр	Средние значения изучаемых показателей (M±m)	
	исходно	через 14 дней
САД, мм.рт.ст.:		
день	151,6±11,8	128,4±9,4
ночь	131,8±12,7	115,2±8,9
ДАД, мм.рт.ст.:		
день	93,1±5,9	75,8±5,4
ночь	80,7±11,3	68,3±8,1
ЧСС, в минуту:		
день	76,7±10,2	64,7±8,3
ночь	65,4±8,1	61,2±6,3

Таблица 2

Эффективность терапии по данным СМАД в группе больных, получавших Небилет+Арифон ретард

Параметр	Средние значения (M±m)	
	исходно	через 14 дней
САД, мм рт. ст.:		
день	149,3±11,4	127,1±7,9
ночь	129,2±11,9	114,6±8,4
ДАД, мм рт. ст.:		
день	93,7±5,1	74,2±4,8
ночь	79,4±11,9	69,4±7,2
ЧСС, в минуту:		
день	75,7±9,4	65,8±7,4
ночь	64,4±7,3	60,4±5,8

Таблица 3

Результаты велоэргометрии до и после лечения (M±m)

Группа	Мощность пороговой ФН, Вт		p
	до лечения	после лечения	
1-я	105,8±12,3	118,4±12,7	<0,05
2-я	108,9±14,3	119,5±14,6	< 0,05

К 28-му дню (2-й этап перекрестного исследования) целевого уровня АД достигли 83,4% больных 1-й в группы (после последовательной терапии дженериками и оригинальными препаратами) и 84,2% – 2-й (после последовательной терапии в обратной последовательности).

В соответствии с дизайном исследования и поставленной целью (сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии дженериками и оригинальными препаратами) дальнейшему статистическому анализу подвергался суммарный гипотензивный эффект в зависимости от назначенной комбинации. Статистически значимых различий по САД ($p > 0,05$) и ДАД ($p > 0,05$) между комбинациями препаратов не обнаружено. Не зарегистрировано и различий в снижении ЧСС. По данным СМАД, на фоне комбинированного лечения Небиватором достигнуто достоверное снижение суточных САД ($p < 0,001$), ДАД ($p < 0,001$) и ЧСС ($p < 0,01$); аналогичная картина – у больных, получавших комбинацию препаратов на основе Небилета.

Анализ ЭКГ показал, что прием БАБ не вызывал каких-либо нарушений проводимости.

В табл. 3 представлены данные велоэргометрии в обеих группах до и после лечения. Как видно из таблицы, средняя величина мощности пороговой ФН к концу лечения возросла в обеих группах по сравнению с исходной. Этот показатель увеличился у 12 (60%) из 20 пациентов 1-й группы и у 11 (57,9%) из 19 – 2-й. Ангинозный приступ или горизонтальная депрессия сегмента ST более чем на 1 мм ниже изоэлектрической линии при достижении пороговой ФН наблюдалась до лечения у 18 (46,15%) из 39 исследуемых, а после 4 нед лечения – только у 5 (25%) из 20 больных 1-й группы и у 4 (21%) из 19 – 2-й.

Полученные данные, по-видимому, свидетельствуют о том, что под влиянием небиволола повышается толерантность к ФН у больных ИБС вне зависимости от того, оригинальный или дженерический препарат был использован.

При оценке переносимости лечения проводился учет побочных эффектов терапии путем опроса больных ежедневно во время утреннего осмотра врачом-исследователем. В обеих группах не отмечено НЯ, требующих отмены препаратов. Всего выявлено 5 НЯ I степени: 3 – у больных, получавших Небиватор, и 2 – в группе получавших Небилет. Кроме того, ни в одном случае не зафиксировано ухудшения показателей липидного (уровень холестерина и липидный спектр), углеводного (содержание глюкозы в крови), пуринового (уровень мочевой кислоты) обмена, что характерно при приеме неселективных БАБ.

Таким образом, в рамках исследования нами выявлена сопоставимая гипотензивная эффективность и безопасность дженериков (Небиватор и Лорвас® СР) и оригинальных препаратов (Небилет и Арифон ретард). Обе комбинации достоверно снижали показатели офисного АД, ЧСС и СМАД. Достоверных различий между группами по показателям СМАД до начала лечения и через 28 дней терапии выявлено не было.

Отметим, что для повышения объективности и достоверности результатов сроки лечения должны быть большими, поскольку главная задача лечения ИБС – уменьшение смертности. Но даже при таком небольшом

сроке терапии удалось достичь редукции ряда клинических маркеров ИБС и улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Devereaux P., Scott Beattie W., Choi P. et al. How strong is the evidence for the use of perioperative β -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2005; 331: 313–321.
2. Рылова А. К., Розанов А. В. Терапия бета-блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS II, COMET, Copernicus и MERIT HF) // *Сердце.* – 2003; 2: 193–196.
3. Flather M., Shibata M., Coats A. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur. Heart J.* – 2005; 26: 215–225.
4. Маколкин В. И. Роль бета-блокаторов в лечении стабильной стенокардии // *Трудный пациент.* – 2006; 1: 5–10.
5. Маколкин В. И. Позиция β -адреноблокаторов и диуретиков в обновленных Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (2009) // *Лечащий врач.* – 2010; 7: 35–39.
6. Маколкин В. И. Выбор бета-блокаторов при артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом: принцип разумной целесообразности // *Мат. научно-практической конф. «Метаболические аспекты артериальной гипертензии».* Москва, 5 декабря 2002 г.
7. Le Brocq M., Leslie S., Milliken P. et al. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008; 10: 1631–1674.
8. Pedersen M., Cockcroft J. The vasodilatory beta-blockers // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2007; 9: 269–277.
9. Arosio E., De Marchi S., Prior M. et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress // *J. Hypertens.* – 2002; 20: 1793–1797.
10. Eagle K., Berger P., Calkins H. et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002; 39: 542–553.
11. Cleophas T., Agrawal R., Lichtenthal A. et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients // *Am. J. Ther.* 2006; 13: 192–197.
12. Cleophas T., Agrawal R., Lichtenthal A. et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients // *Am. J. Ther.* – 2006; 13: 192–197.
13. Van Bortel L., Fici F., Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2008; 8: 35–44.
14. Смирнова О. В. Сравнительная фармакотерапевтическая эффективность β -блокаторов различных групп (пропранолол, атенолол, небиволол) при хронической сердечной недостаточности в эксперименте и клинике: дисс. ... канд. мед. наук. – ЯГМА, 2002. – С. 117.
15. Dahlöf B., Lindholm L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension) // *Lancet.* – 1991; 338: 1281–1285.
16. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension // *BMJ.* – 1985; 291: 47–104.
17. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA.* – 2002; 288: 2988–2997.

COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY FOR MILD-TO-MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASE

S. Chermushkin, Candidate of Medical Sciences; **Yu. Kucheryavyi**, Candidate of Medical Sciences; **T. Oganesyan**

N.A. Semashko Central Clinical Hospital Two, OAO "RZHD"

The paper considers problems in the correction of arterial hypertension (AH) with nebivolol in patients with concomitant coronary heart disease (CHD). It gives the data of a prospective comparative study of the efficiency and safety (evaluation of clinical equivalence) of 2 combination therapy regimens using the generic Nebivator (INN Nebivolol; ATC code C07AB12) and the original drug Nebilet in patients with mild-to-moderate AH with concomitant CHD.

Key words: antihypertensive therapy, arterial hypertension, coronary heart disease, nebivolol, Nebivator.

ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 3

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ФОРМАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС

март 2012



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.rusvrach.ru

ЛОРВАС[®] СР

индапамид

Тиазидоподобный диуретик с двойным действием – гипотензивным и вазодилатирующим



ЛОРВАС[®] СР
1,5 мг 1 раз в день

Рег. уд.: ЛСР-004128/09



ПОКАЗАНИЯ:
Артериальная гипертензия

Форма выпуска:
Таблетки с контролируемым высвобождением, по 1,5 мг № 30

Прием 1 раз в сутки - защита пациента с артериальной гипертензией 32 часа!*

**Jaillon P, Asmar R et al.
Доклад на Европейском обществе по артериальной гипертензии.
Милан, 2001*



Производитель
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС Лтд., Индия

Представительство в России

Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61, тел.: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89