ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ β_1– АДРЕНОБЛОКАТОР ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ НЕБИВОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.П. Лупанов*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Высокоселективный β_1– адреноблокатор длительного действия с вазодилатирующими свойствами небиволол в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца
В.П. Лупанов*
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Обзор посвящен роли современного бета-адреноблокатора (БАБ) небиволола в комплексной терапии стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Рассмотрены механизмы, лежащие в основе антиишемического действия небиволола, особенности его применения у больных ИБС с различными сопутствующими заболеваниями. Сравнивается действие препарата с таковым у других БАБ и других антиангинальных препаратов в плане уменьшения клинических проявлений стенокардии, улучшения качества жизни пациентов и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.
Ключевые слова: стабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца, бета-адреноблокаторы, небиволол, механизм действия.
РФК 2012;8(4):554–560

High selective long-acting β_1-blocker with a vasodilating effect nebivolol in patients with chronic ischemic heart disease
V.P. Lupanov*
Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Review is devoted to the role of modern beta-blocker nebivolol in the treatment of stable ischemic heart disease (IHD). The mode of nebivolol anti-ischemic activity is considered, as well as its use particularities in IHD patients with different concomitant diseases. Nebivolol effects are compared with these of other beta-blockers and other antianginal drugs in terms of angina symptoms reduction, quality of life improvement and decrease in cardiovascular complications risk.
Key words: stable angina pectoris, ischemic heart disease, beta-blockers, nebivolol, mode of action.
Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):554–560

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lupanovvp@mail.ru

Бета-блокаторы при стабильной стенокардии напряжения

В настоящее время доказана высокая эффективность и безопасность бета-адреноблокаторов (БАБ) при всех формах ишемической болезни сердца (ИБС; стабильная и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), при артериальной гипертонии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН). БАБ широко используют при лечении стенокардии, т.к. они способны уменьшать адренергическое влияние на сердце, благодаря чему снижаются частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое АД, реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку и эмоциональный стресс. Это, в свою очередь, приводит к снижению потребления кислорода миокардом и устраняет дисбаланс между его потребностью и доставкой к ишемизированной зоне. БАБ являются эффективными антиангинальными средствами, которые увеличивают толерантность к физической нагрузке (ФН), уменьшают частоту приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стенокардии [1] БАБ относятся к I классу рекомендаций (польза и эффективность лечебного воздействия которых доказаны и/или общепризнаны) и уровню доказательств А (основанных на результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализе). Для симптоматической и противоишемической терапии, эффективного уменьшения симптомов стенокардии и ишемии миокарда рекомендуется начинать лечение с БАБ.

БАБ различаются: по селективности действия в отношении β_1-адренорецепторов, расположенных в сердце; по наличию или отсутствию дополнительных свойств, в первую очередь – способности вызывать вазодилатацию; наличию или отсутствию собственной симпатомиметической активности; по продолжительности действия [2–4].

Показаниями к применению БАБ являются: стенокардия напряжения, стенокардия при сопутствующей АГ, сопутствующая ИБС сердечная недостаточность, немая (безболевая) ишемия миокарда, ишемия миокарда при нарушениях ритма сердца [1,5,6]. При отсутствии прямых противопоказаний, БАБ назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда (ИМ), т.к. при этом снижается смертность от ИБС и частота повторных ИМ.

Основной целью терапии больного ИБС является улучшение отдаленного прогноза, что является одной из основных задач вторичной профилактики [7–9]. БАБ – основные средства вторичной профилактики ИБС после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда.

Сведения об авторе:
***Лупанов Владимир Павлович** — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела проблем атеросклероза ИКК им. А.Л. Мясникова РКНПК*

Таблица. Фармакокинетические характеристики и дозы селективных БАБ [2,10,11]

Препарат	Биодоступность, %	Абсорбция, %	Связь с белками, %	Липофильность	Период полувыведения, ч	Доза, мг/Кратность приема, раз в день
Небиволол*	12–96†	>95	95	++	14–24	2,5–5/1
Атенолол	40–50	45–60	< 5–15	0	5–8	25–100/1
Ацебутолол	30–50	40–70	10–25	++	3–4 (до 8)	200–800/1–2
Бевантолол*	50–60	90	95	++	~2	100–200/1–2
Бетаксолол	80	>90	50	++	12–22	5–20/1
Бисопролол	80	>90	30	–	9–12	2,5–10/1
Метопролол	40–50	>95	10	++	3–4	50–100/1–2
Целипролол*	30	30	25–30	0	4–10	200–600/1

* препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами, † у лиц с медленным метаболизмом биодоступность небиволола – 96% [12]

Селективные бета-адреноблокаторы при лечении больных ИБС

При лечении больных ИБС со стабильной стенокардией предпочтение следует отдавать селективным БАБ, не имеющим собственной симпатомиметической активности, обладающим значительным периодом полувыведения. Такие препараты имеют все положительные свойства БАБ; при их назначении снижается риск побочных эффектов по сравнению с неселективными БАБ; их можно принимать 1 или 2 раза в сутки (табл.).

Врач может реально оценить лишь собственно антиангинальное действие препаратов. Для этого следует рекомендовать больным вести дневник и регистрировать в нем количество приступов стенокардии, перечень и дозы принимаемых лекарств, а также общий уровень своей физической активности. По динамике этих показателей можно судить об эффективности назначенного лечения. Степень блокады β-адренорецепторов можно оценить с помощью пробы с дозированной ФН. Антиангинальную терапию считают эффективной, если удается полностью устранить стенокардию или перевести больного в I ФК из более высокого класса при сохранении хорошего качества жизни. Результаты нагрузочной пробы до лечения сравнивают с данными, полученными на фоне лечения [13,14]. При этом протокол проб и критерии их прекращения должны быть одинаковыми. Лечение можно считать эффективным, если на его фоне переносимость ФН увеличилась не менее чем на 1 ступень стандартного протокола Bruce на тредмиле.

Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1-адренорецепторы миокарда) обладают: небиволол, бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксолол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные БАБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения [15].

Небиволол – суперселективный β_1-адреноблокатор III поколения. Он представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров (D- и L-небиволола в равных количествах). Способнось облегчать высвобождение NO для реализации сопутствующего вазодилатирующего эффекта свойственна обоим энантиомерам. β-блокирующая активность присуща обоим энантиомерам, но в большей степени – L-небивололу. По-видимому, рацемическая смесь небиволола позволяет достичь наиболее полного клинического эффекта препарата как БАБ [13,16]. У небиволола отношение β_2 к β_1-блокирующей активности (индекс β_1-селективности) составляет 1:321 [17], в то время как у бисопролола – 1:75, атенолола и бетаксолола – 1:35, метопролола – 1:20. Кардиоселективность БАБ снижается или полностью исчезает при назначении высоких доз препаратов. Кардиоселективность БАБ может изменяться в зависимости от функционального состояния миокарда (например, она снижается при сердечной недостаточности).

Небиволол при стабильной стенокардии напряжения

Небиволол конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β_1-адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов. Препарат модулирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего (релаксирующего) фактора – оксида азота – в эндотелии сосудов [endothelial L-arginine/nitric oxide (NO) system], играющего важную роль в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса [18–20]. Повреждение и дисфункция эндотелия при атеросклерозе, ангиопатиях, артериальной гипертензии и ИБС приводят к снижению выработки NO. Результатом снижения синтеза NO является вазоконстрикция и повышение АД, нарушение кровотока и ишемия. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из важнейших компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, гипертонию и сердечную недостаточность, поскольку способствует повышению сосудистого сопротивления, нарушению кровотока и развитию атеросклероза.

В настоящее время, помимо β_1- и β_2-адренорецепторов, идентифицированы β_3- и β_4-адренорецепторы, которые расположены в различных органах и тканях организма, в том числе и тканях сердца [21–23]. Осо-

бенности метаболизма небиволола определяют его клинические преимущества: возможность приема один раз в сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени, почек и у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокая безопасность лечения больных ИБС с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), метаболический синдром, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), патология периферических артерий.

Таким образом, селективный β_1-адреноблокатор небиволол по своей химической структуре значительно отличается от классических БАБ и обладает существенной вазодилатирующей активностью, обусловленной его способностью модулировать (стимулировать) высвобождение из эндотелия сосудов фактора расслабления эндотелия (EDRF) – оксида азота. Механизмы, лежащие в основе способности небиволола инициировать экспрессию оксида азота, до конца не ясны [24]. Однако большинство исследователей полагают, что в основе этого феномена лежит и/или активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) посредством связывания метаболита небиволола с β_2-адренорецепторами [25], и/или активация небивололом β_3-адренорецепторов [17,26], и/или стимуляция выделения эндотелием аденозинтрифосфата [27].

Небиволол является липофильным соединением. Он быстро адсорбируется вне зависимости от приема пищи. Его биодоступность составляет 12–96%, причем 98% препарата находится в плазме крови в связанном с белками состоянии. При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигает через 0,5–2 ч. Период полувыведения небиволола составляет 10 ч, его метаболитов – 20 ч. Препарат экскретируется с желчью через кишечник (60%) и в виде метаболитов с мочой (40%) .

В одной таблетке небиволола (Небилет®, Берлин-Хеми АГ, Германия) содержится действующее вещество небиволол гидрохлорид микронизированный 5,45 мг (что соответствует 5,00 мг небиволола).

Небиволол лишен неблагоприятного вазопрессорного действия на периферические сосуды, характерного для многих БАБ. Механизм действия препарата сложный и до конца не выяснен. Более точный механизм потенцирования системы L-аргинин-NO пока неизвестен, но, по-видимому, он не связан с блокадой β-адренорецепторов. Например, в отличие от других БАБ (пропранолола, атенолола, бисопролола и др., за исключением карведилола) концентрация в плазме небиволола не увеличивается при нагрузке, т.е. не происходит сопутствующего высвобождения из адренергических клеток адреналина и норадреналина [28]. Под действием небиволола происходит стимуляция активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках и увеличение продукции NO, что вызывает эндотелий-зависимую релаксацию коронарных артерий [29,30]. Кроме того, установлены: дезагрегационное действие небиволола и уменьшение системного оксидантного действия при его приеме (способствующих стабилизации NO), а длительная стимуляция β_3-кардиальных адренорецепторов вызывает отрицательный инотропный эффект на миокард и активацию NO-синтазы [31,32]. Механизм действия небиволола на эндотелий сосудов, возможно, связан с повышением уровня внутриклеточного кальция и потенцированием синтеза NO через нерецепторные механизмы.

Не исключено, что в улучшение кровоснабжения миокарда может вносить вклад в способность БАБ в случае длительного применения стимулировать продукцию простагландинов ($ПГЕ_2$ и $ПГI_2$) эндотелием сосудов, т.к. хорошо известно, что простагландины играют важную роль в ауторегуляции сосудистого тонуса, способствуя расслаблению гладкой мускулатуры сосудов.

Неослабевающий интерес к препарату сопровождается увеличением числа публикаций, обзоров, клинических исследований, посвященных механизму действия, клинической эффективности небиволола при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [12,33,34].

При применении БАБ, в том числе и небиволола, лечение следует назначать в дозах, дающих явный эффект β_1-блокады. Критерием блокады β_1-адренорецепторов служит отчетливое урежение ЧСС в покое. Считается, что при назначении БАБ ЧСС в покое не должна превышать 55–60 ударов в минуту. При определении дозы БАБ необходимо также учитывать ЧСС и АД при физической нагрузке. Полагают, что критерием эффективности при подборе дозы БАБ у пациентов со стабильной стенокардией напряжения является не только уменьшение ЧСС, но и понижение систолического АД до 120–110 мм рт. ст., что свидетельствует о реализации не только отрицательного хронотропного, но и отрицательного инотропного действия. У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес).

При стабильной стенокардии небиволол обеспечивает устранение симптомов ишемии и повышение переносимости ФН. Кроме того, он оказывает позитивные эффекты при терапии ИБС, проявляющиеся в антиаритмической, в том числе в антифибрилляторной активности, и в антиагрегационном действии. Способность БАБ уменьшать агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, приводит к улучшению реологических свойств крови (увеличение ее текучести), что также способствует улучшению кровотока, в т.ч. и по сосудам сердца.

В исследовании Маколкина В.И. и соавт. [35] у 20 больных со стабильной стенокардией напряжения прием небиволола в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед статистически достоверно увеличивал продолжительность ФН до появления приступа стенокардии и снижения сегмента ST на ЭКГ на 1 мм и более. Препа-

рат вызывал достоверное снижение ЧСС и АД. При этом фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не снижалась. Небиволол не оказывал влияния на бронхиальную проходимость. На фоне приема препарата не было отмечено изменений биохимических анализов крови и его влияния на липидный профиль. Сделан вывод, что небиволол является эффективным препаратом для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения.

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) у больных со стенокардией напряжения встречается не менее чем в 50–70% и у 1/3 больных, перенесших ИМ. Показано, что БАБ статистически значимо уменьшают количество эпизодов и общую продолжительность ББИМ, в т.ч. в утренние часы, и тем самым снижают риск развития фатальных и нефатальных коронарных событий. Для лечения синдрома ББИМ применяют БАБ, особенно длительного действия, в тех же дозах и по тем же схемам, что при лечении классической (болевой) формы стабильной стенокардии напряжения.

В работе Гаврилова Ю.В. и соавт. [36] у 60 больных стабильной стенокардией напряжения II ФК с исходно положительной пробой на тредмиле, при случайном их распределении на две группы по 30 человек в каждой, небиволол в дозе 5 мг 1 раз в день более эффективно, чем метопролол в дозе 50 мг 2 раза в сутки, через 56 дней лечения уменьшал количество эпизодов ББИМ по данным суточного мониторирования ЭКГ ($p<0,05$). Антиангинальная эффективность препаратов в указанных дозах оказалась одинаковой.

Для выявления ББИМ вместо ЭКГ-пробы с ФН лучше выполнить стресс-визуализацию миокарда (стресс-ЭхоКГ или стресс-перфузию). При высоком риске при стресс-визуализации – это ишемия при низком уровне нагрузки, ишемия с ранним началом, множественные зоны аномалий движения стенки высокой степени или обратимый дефект перфузии – наиболее оптимальным способам лечения ББИМ является реваскуляризация миокарда.

В двойном слепом перекрестном рандомизированном исследовании [37] приняли участие 24 пациента с документированной ИБС и стабильной стенокардией напряжения. Проводили сравнительную оценку эффективности БАБ с вазодилатирующей активностью небиволола (5 мг per os 1 раз в сутки в течение 6 дней) и кардиоселективного БАБ атенолола (100 мг в сутки per os в течение 6 дней). Показано, что через 3 ч после первого приема препаратов депрессия сегмента ST на пике ФН в группе атенолола по сравнению с плацебо была на 59% меньше, а в группе небиволола – ниже только на 18%. Однако через 6 дней лечения (через 3 ч после приема последней дозы) эти показатели составляли, соответственно, 45% и 38%. Авторы пришли к заключению, что небиволол по своей антиишемической активности сопоставим с атенололом.

В ГНИЦ профилактической медицины проведена работа по сравнению эффективности и переносимости больными со стабильной стенокардией напряжения двух антиангинальных препаратов различных групп – вазодилататора изосорбида-5-мононитрат (ИС-5-МН) пролонгированного действия и БАБ с вазодилатирующим действием – небиволола [38]. Исследование было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым перекрестным. 19 больных стенокардией (16 – II ФК и 3 – III ФК, средний возраст 60,8±1,7 лет) попеременно получали небиволол 5 мг/сут или ИС-5-МН 50 мг/сут. Эффективность препаратов оценивали по количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина и динамике продолжительности нагрузочных проб на тредмиле. Через 2 ч после однократного приема ИС-5-МН (454±37 против 311±13 сек; $p<0,001$), так и небиволола (429±33 против 311±13 сек; $p<0,01$) продолжительность ФН на тредмиле относительно плацебо достоверно возрастала. ИС-5-МН и небиволол снижали количество приступов стенокардии через 1 мес лечения по сравнению с плацебо (5,6±2,1 и 4,3±1,4, соответственно, против 8,6±2,4 эпизодов в мес; $p< 0,05$) и потребность в нитроглицерине (5,5±2,6 и 3,1±1,2, соответственно, против 6,7±2,2 таб/мес; $p> 0,05$), при этом достоверных различий по этим показателям между исследованными препаратами выявлено не было. Исследование продемонстрировало сопоставимый по выраженности антиангинальный эффект небиволола (Небилет®) и нитрата пролонгированного действия (Эфокс лонг). Таким образом, небиволол в дозе 5 мг/сут не уступает по эффективности пролонгированному ИС-5-МН в дозе 50 мг/сут. Небиволол достоверно снижает ЧСС, значительно реже вызывает головную боль и другие побочные эффекты. По результатам других исследований средняя доза небиволола, при которой удается достичь достоверного антиангинального и антиишемического эффекта, составляет 7,5 мг/сут [11,13].

Подбор оптимальной дозы небиволола требует индивидуального подхода к пациенту, при этом следует учитывать не только особенности состояния его сердечно-сосудистой системы, но и наличие таких сопутствующих заболеваний как АГ, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, СД, расстройства периферического кровообращения.

Небивовол при сопутствующих ИБС заболеваниях

Неблагоприятные эффекты БАБ связаны с блокадой β_2-рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Абсолютным противопоказанием к назначению БАБ является бронхиальная астма, либо нарастание симптомов астмы/ХОБЛ (что реже отмечается при применении селективных БАБ). ХОБЛ является отно-

сительным противопоказанием; в этих случаях можно с осторожностью использовать высокоселективные БАБ, например — небиволол.

Так, в работе Задионченко В.С. и соавт. [39] у 38 больных с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем применение небиволола в дозе 2,5–5 мг в сутки однократно утром под контролем функции внешнего дыхания, уровня АД и ЧСС проводило к улучшению показателей центральной гемодинамики, уменьшению степени дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств. Лечение препаратом практически не влияло на показатели функции внешнего дыхания и не ухудшало бронхиальную проходимость.

Однако при приеме небиволола необходим контроль за лечением в связи с встречающимися побочными эффектами (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков сердечной недостаточности, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, ощущение усталости, бессонница).

Известно, что неселективные БАБ могут ухудшить кровоток в нижних конечностях при перемежающейся хромоте (что сопровождается похолоданием конечностей), развившейся вследствие атеросклероза периферических артерий, поэтому таким больным возможно назначение селективных БАБ.

Единственной клинической формой течения стенокардии, при которой применение БАБ большинством кардиологов не приветствуется, является вариантная (спонтанная) стенокардия, в основе патогенеза которой лежит спазм коронарных артерий. У больных с вазоспастической стенокардией при приеме БАБ симптомы заболевания могут ухудшаться.

Для лечения больных с сердечным кардиальным синдромом X (типичные загрудинные боли и ишемическая депрессия сегмента ST ⩾1,5 мм, продолжающаяся более 1 мин, при отсутствии атеросклероза коронарных артерий и спазма эпикардиальных артерий) наиболее оправдано применение БАБ с вазодилятирующей активностью (небиволол), поскольку терапия этими препаратами не только способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, но и восстанавливает функциональную активность эндотелия коронарных сосудов [42,43].

У 20 больных с кардиальным синдромом X [42] применение небиволола в дозе 5 мг в сутки в течение 4 нед улучшало функцию эндотелия (по данным пробы с реактивной гиперемией лучевой артерии и ультразвуковых показателей) и снижало биохимические маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный протеин, фактор Виллебранда, фибриноген) по сравнению с контрольной группой.

В работе Michels R. и соавт. [44] сравнивали эффективность БАБ небиволола и метопролола в снижении частоты рестеноза стента после чрескожного коронарного вмешательства. В этом одноцентровом двойном слепом исследовании 79 больных ИБС были рандомизированы на группы, получавшие небиволол (37 чел) и метопролол (42 чел) за 3–7 дней до проведения чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) непокрытым металлическим стентом. Небиволол принимали в дозе 5 мг в день в течение 3 нед, затем — 10 мг в день. Метопролол принимали в дозе 100 мг в день. Конечными точками наблюдения являлось изменение (различие) в величине фракционного резерва кровотока (ΔФРК) между двумя группами через 6 мес после ЧКВ , а также частота рестеноза стента в те же сроки. Была отмечена незначимая тенденция к снижению ΔФРК при лечении небивололом, однако препарат достоверно снижал частоту внутристентовых рестенозов по сравнению с метопрололом.

У пациентов ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией целесообразно использовать БАБ с вазодилатирующей активностью, например, небиволол [45]. Качество жизни больных, которое лучше всего изучено при лечении больных с АГ, не ухудшалось при применении небиволола [46], однако этот аспект недостаточно изучался у пациентов со стабильной стенокардией [5].

БАБ при ХСН ишемического происхождения могут быть назначены с целью уменьшения ЧСС (увеличение периода диастолического наполнения ЛЖ и выраженности гипертрофии ЛЖ (уменьшение жесткости камеры ЛЖ) [47–49].

В крупном многоцентровом исследовании SENIORS [50] применение небиволола продемонстрировало благоприятное его влияние на прогноз больных ХСН при условии сниженной фракции выброса ЛЖ. В исследовании участвовали более 2000 пожилых пациентов в возрасте старше 70 лет (средний возраст 76 лет). У больных фракция выброса ЛЖ была более 35% (т.е. либо отмечалась небольшая систолическая дисфункция ЛЖ, либо она отсутствовала). При лечении небивололом комбинированный показатель (смертельные исходы от всех причин и частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам) снизился на 14%. В подгруппе больных в возрасте менее 70 лет с фракцией выброса ⩽35% относительное снижение риска смерти и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам составило 27%, а снижение общей смертности 38%. Эффективность небиволола в этой группе не уступала эффекту других изучавшихся БАБ (метопролола сукцината замедленного высвобождения, бисопролола, карведилола).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН [47] небиволол включен в список препаратов для лечения ХСН у пациентов старше 70 лет с целью снижения заболеваемости (числа повторных госпитализаций из-за обострения ХСН).

С блокадой центральных β_1-адренорецепторов,

расположенных в области продолговатого мозга, связано повышение тонуса n.vagus. Именно с этим свойством БАБ некоторые исследователи связывают выраженное антиаритмическое и противофибриляторное действие [51]. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением автоматизма сердца (в том числе, в патологическом очаге) и замедлением предсердно-желудочковой проводимости.

Метаболический синдром и СД 2 типа у больных ИБС не являются противопоказанием к назначению небиволола [52]. Небиволол эффективен и безопасен при сопутствующем СД. Препарат не влияет на метаболизм углеводов, уровень глюкозы крови у больных СД 2 типа, но, как и все БАБ, может маскировать признаки гипогликемии. Прием небиволола не требует коррекции дозы пероральных антидиабетических препаратов. У больных СД 2 типа и АГ, наряду с отчетливым снижением АД, также была подтверждена метаболическая нейтральность препарата, однако при СД 1 типа препарат следует назначать с осторожностью. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния небиволола на липидный спектр у пациентов, принимающих его в течение длительного времени.

Небиволол не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреоидных состояниях, не вызывает гипокалиемию. При гиперфункции щитовидной железы препарат нивелирует тахикардию. Небиволол сохраняет эректильную функцию, не вызывает импотенцию [53,60]. БАБ могут вызывать утомляемость, хотя в клинических исследованиях их приходилось отменять из-за этого нежелательного эффекта только у 0,4% больных. Депрессия не усиливалась у больных, получавших БАБ, а частота сексуальной дисфункции составляла всего 5 на 1000 человеко-лет (частота отмены – 2/1000).

Небиволол (Небилет®) приводил к улучшению эндотелиальной функции: достоверно повышал активность эндотелиальной NO-синтазы в культуре клеток и уровень стабильных метаболитов NO в сыворотке крови, достоверно увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию [54,55].

Особое место среди побочных эффектов БАБ занимает синдром отмены, развивающийся в результате резкого прекращения приема препаратов, как правило, после достаточно длительного их применения (2–3 мес и более), связанного с увеличением популяции β-рецепторов, в том числе, на мембранах кардиомиоцитов. Синдром отмены клинически проявляется тахикардией, учащением приступов стенокардии, отрицательной динамикой на ЭКГ, головными болями, тремором. В тяжелых случаях возможно развитие нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [13,56].

Однако у селективных БАБ, в частности, у небиволола, эти нежелательные явления отмечаются значительно реже. Тем не менее, у пациентов со стенокардией прекращать терапию небивололом (Небилет®) следует, постепенно сокращая дозу в течение 1–2 нед.

Заключение

БАБ показаны, прежде всего, при стенокардии напряжения у пациентов высокого риска, лечение которых может дать максимальный клинический эффект [10,57,58]. Однако нередко при наличии большого выбора БАБ применяют недостаточно эффективные препараты, в малых дозах, а со стороны пациентов отмечается низкая информативность и приверженность к лечению. Небиволол – один из новых селективных, пролонгированных БАБ, обладающий антиангинальным, антиишемическим и вазодилатирующим эффектом. Препарат снижает ЧСС и АД, улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка [59,60], плюс улучшает функцию эндотелия. Клинические исследования показали его высокую эффективность у больных стенокардией с сопутствующими заболеваниями (прежде всего, с АГ).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Fox K., Garcia M.A.A., Ardissimo D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341–1381.
2. The document on the agreement of experts on β-blockers adrenergic receptors. The Working Group of the European Society of Cardiology on beta-blockers. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2005; (1): 99–124. Russian (Документ о соглашении экспертов по блокаторам β-адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2005; (1): 99–124).
3. Vintila M.M. Clinical relevance of differences between various beta-blockers. Heart Drug 2005; 5: 11–13.
4. Kukes V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. Clinical pharmacology of b-blockers. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2005; (14): 932–938. Russian (Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология β-адреноблокаторов. РМЖ 2005; (14): 932–938).
5. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] Circulation 2003; 107: 149–158.
6. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2008: 7(6) suppl 4: 1–40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008: 7(6) приложение 4: 1–40).
7. Lupanov V.P. Cardioselective beta-blocker nebivolol in the treatment of patients with cardiovascular diseases. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2007; (20): 1453–1459. Russian (Лупанов В.П. Кардиоселективный бета-адреноблокатор небиволол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. РМЖ 2007; (20): 1453–1459).
8. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: β-blockers. Progress in Cardiovas Dis 2004; 47(1): 11–33.
9. Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Beta-blockers: more than 50 years in research and clinical practice. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2009; 17(18): 1081–1085. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Бета-адреноблокаторы: более 50 лет в научной и клинической практике. Русский Медицинский Журнал 2009; 17(18): 1081–1085).
10. Perepech N.B., Mikhaylova I.E. Modern β-blockers: a range of properties and study preferences. Serdtse 2004; (3): 130–136. Russian (Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β-адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Сердце 2004; (3): 130–136).

11. Kryzhanovskiy S.A., Vititnova M.B. Medicines for the treatment of coronary heart disease (basic, clinical pharmacology and evidence). Lecture 4. Part 2. Place of beta-blockers in the pharmacotherapy of stable angina. Terapevt 2012; (3): 43–56. Russian (Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Лекция 4. Часть 2. Место бета-адреноблокаторов в фармакотерапии стабильной стенокардии напряжения. Терапевт 2012; (3): 43–56).
12. Metelitsa V.I. Handbook of Clinical Pharmacology cardiovascular drugs. 3rd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 3-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2005).
13. Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. Moscow: MEDpress inform; 2007. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс информ; 2007).
14. Ostroumova O.D. Possible applications of highly selective β-blockers in patients with concomitant diseases. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2004; 12(12): 721–725. Russian (Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных β-блокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. РМЖ 2004; 12(12): 721–725).
15. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebvolol, a third-generation beta-blocker. Blood Press Suppl 2004; 1: 2–16.
16. Kotliarov A.A., Mosina L.M., Chibisov S.M., et al. Efficacy of nebivolol in patients with coronary heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Klin Med (Mosk) 2011;89(1):44–8. Russian (Котляров А.А., Мосина Л.М., Чибисов С.М. и др. Эффективность небиволола у больных коронарной болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая Медицина 2011; 89(1): 44–48).
17. Cockcroft J. Nebivolol: a review. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(4): 893–899.
18. Brodde O.E., Philipp T. Role of the L-arginine/nitric oxide in the action of nebivolol. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(45): 2545–2550.
19. Dessy C., Saliez J., Ghisdal P. et al. Endothelial β3-adrenoreceptor mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation β-blocker nebivolol. Circulation 2005; 112: 1198–1205.
20. Dessy C., Balligand J.L. Beta3-adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues emerging concepts and therapeutic perspectives. Adv Pharmacol 2010; 59: 135–163.
21. Weber M.A. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease. Am J Hypertens 2005; 18(12 Pt 2): 169S–176S.
22. Kryzhanovskiy S.A., Vititnova M.B. Medicines for the treatment of coronary heart disease (basic, clinical pharmacology and evidence). Lecture 4. Part 1. Beta-blockers and their place in the pharmacotherapy of coronary heart disease. Terapevt 2012; (2): 26–36. Russian (Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Лекция 4. Часть 1. Бета-блокаторы и их место в фармакотерапии коронарной болезни сердца. Терапевт 2012; (2): 26–36).
23. Broders 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;102: 677–684.
24. Gupta S., Wright H.M. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. Cardiovasc Ther 2008; 26(3):189–202.
25. Gauthier C., Rozec B., Manoury B., Balligand J.L. Beta-3 adrenoceptors as new therapeutic targets for cardiovascular pathologies. Curr Heart Fall Rep 2011; 8(3): 184–192.
26. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Szczepanska-Konkel M. et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action .Circulation 2003; 107(21): 2747–2752.
27. Stoschitzky K., Stoschitzky G. Klein W. et al. Different effects of exercise on plasma concentrations of nebivolol, bisoprolol and carvedilol. Cardiovasc Drugs Ther 2004;18(2): 135–138.
28. Rozec B., Cauthier C. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. Pharmacol Ther 2006 ; 111(3) : 652–673.
29. Gielen W., Cleophas T.J., Agrawal R. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics. Int J Clin Pharmacol Ther 2006; 44 (8): 344–357.
30. Rozec B., Erfanian M., Laurent K. et al. Nebivolol, a vasodilating selective β1-bloker, is a β3-adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. J Am Coll Cardiol 2009; 53(17): 1532–1538.
31. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivovol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. Drugs 2007; 67(8): 1097–1107.
32. Janssen P.A.J. Nebivolol – a new form of cardiovascular therapy? Drug Invest 1991; 3(suppl I): 31–32.
33. Weiss R. Nebivolol: A novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. Vasc Health Risk Manag 2006; 2(3): 303–308.
34. van Bortel L.M., de Hoon J.N.., Kool M.J.F., et al: Pharmacological properties of nebivolol in man. Eur J Clin Pharmacol 1997; 51: 379–384.
35. Makolkin V.I. Nebivolol – β-blocker with vasodilating properties. Atmosphere Kardiologiya 2005; (4): 34–37. Russian (Маколкин В.И. Небиволол – β-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами. Атмосфера Кардиология 2005; (4): 34–37).
36. Gavrilov Yu.V., Sulimov V.A., Makolkin V.I. Comparison of antianginal and anti-ischemic efficacy of nebivolol and metoprolol in the treatment of stable angina. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2004; (2): 76–81. Russian (Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола и метопролола в лечении стабильной стенокардии напряжения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2004; (2): 76–81).
37. Ruf G., Trenk D., Jahnchen T., Roskamm H. Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. Int J Cardiol 1994; 43(3): 279–285.
38. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Egorov V.A. A comparative study of efficacy and tolerability of antianginal drugs of different groups – nitrovasodilatator (isosorbide-5-mononitrate sustained release) and beta-blocker with vasodilating action (nebivolol) – in patients with stable angina. Rational Pharmacother Card 2011;7(5):555–60. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Егоров В.А. и соавт. Сравнительное исследование эффективности и переносимости антиангинальных препаратов различных групп — нитровазодилататора (изосорбида-5-мононитрат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) – у больных со стабильной стенокардией. РФК 2011; 7(5): 555–60).
39. Zadionchenko V.S., Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V. et al. Correction of endothelial dysfunction in patients with chronic pulmonary heart cardioselective β-blockers. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2007; (4): 285–289. Russian (Задионченко В.С., Щикота А.М., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем кардиоселективными β-адреноблокаторами. РМЖ 2007; (4): 285–289).
40. Dedov I.I, Bondarenko I.Z., Soljanik Ju.A., Aleksandrov N.A. Metabolic effects of nebivolol in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Kardiologiia 2001; (5): 35–37. Russian (Дедов И.И, Бондаренко И.З., Соляник Ю.А., Александров Н.А. Метаболические эффекты небиволола у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Кардиология 2001; (5): 35–37).
41. Tepliakov A.T., Kuznetsova A.V., Lukinov A.V., Levshin A.V. Effects of a superselective beta1-adrenoblocker nebivolol on the course of coronary heart disease and insulin resistance in patients with diabetes mellitus type 2 after coronary artery bypass grafting. Ter Arkh 2007;79(12):38–43. Russian (Тепляков А.Т., Кузнецова Ф.В.., Лукинов А.В., Левшин А.В. Влияние суперселективного β1-адреноблокатора небиволола на течение ишемической болезни сердца и инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование. Тер архив 2007; 79(12): 38–43).
42. Erdamar H., Sen N., Tavil Y. et al. The effects of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrom-X. Coron Artery Dis 2009; 20(3): 238–244.
43. Kayaalti F., Kalay N., Basar E. et al. Effects of nebivolol therapy on endothelial functions in cardiac syndrome X. Heart Vessels 2010; 25(2): 92–96.
44. Michels R., Krasznai K., Mäkel W. Nebivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percutaneous coronary artery intervention. Results of the NASCIO Study, a randomized, doudle blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011; 15(11):1264–1269.
45. Kamp O., Metra M., Bugatti S. et al. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release. Drugs 2010; 70 (1): 41–56.
46. Hjemdahl P., Wiklund I.K. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? J Hypertens 1992; 10: 1437–1446.
47. Cuidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115–1140
48. Evdokimova A.G., Radzevich A.E., Tereshchenko O.I., et al. Nebivolol in the treatment of ischemic heart disease patients with chronic heart failure. Kardiologiia 2004;44(2):15–8. Russian (Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И. и др. Небиволол в лечении ишемической болезни сердца с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2004; (2): 15–18).
49. Conraads V.M., Metra M., Kamp O. et al. Effects of long-term the administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. Eur J Heart Fail 2012;14(2): 219–225.
50. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. 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.
51. Chang D., Goldstein S. Sudden cardiac death in ischemic heart disease. Compr Ther 1997; 23(2): 95–103.
52. Nebieridze D.V., Oganov R.G. Metabolic and vascular effects of beta-blockers. Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha 2007; (5): 27–31. Russian (Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты бета-адреноблокаторов. Справочник Поликлинического Врача 2007; (5): 27–31).
53. Ko D.T., Hebert P.R., Coggey C.S. et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288: 351–357.
54. Munzel T., Gori N. Nebivolol. The somewhat different β-adrenergic receptor blocker. JACC 2009: 54:1491–1499.
55. Stoschitzky K. Additional features of beta-blockers. Heart Drug 2005; 5: 6–10. .
56. Sidorenko B.A., Kasatkina L.V., Lupanov V.P., Mazaev V.P. Myocardial function and use propranolol in ischemic heart disease. Kardiologiia 1979; 19(8): 70-73. Russian (Сидоренко Б.А., Касаткина Л.В., Лупанов В.П., Мазаев В.П. Миокардиальная функция и применение пропранолола при ишемической болезни сердца. Кардиология 1979; 19(8): 70–73).
57. Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease. 2nd ed. Moscow: Triada H; 2009. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. 2-е изд. М.: Триада Х; 2009).
58. Bubnova M.G., Poddubskaja E.A. Modern position b-blockers in cardiology practice from the perspective of medical evidence. Kardiosomatika 2011; 2(2): 99–104. Russian (Бубнова М.Г., Поддубская Е.А. Современные позиции β-адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств. Кардиосоматика 2011; 2(2): 99–104).
59. Sule S.S., Frishman W. Nebivolol: new therapy update. Cardiol Rev 2006; 14(5): 259–264.
60. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag 2012; 8: 151–160.

Поступила: 13.08.2012
Принята в печать: 17.08.2012