

Л.Б. Лазебник ... Применение небиволола у пожилых пациентов с ИБС и АГ

## Применение небиволола у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией

Л.Б. Лазебник, О.О. Кузнецов, Ю.В. Конев

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

## Nebivolol application in elderly patients with ischemic heart disease and arterial hypertension

L.B. Lasebnik, O.O. Kuznetsov, Yu.V. Konev

Moscow medical stomatological university. Moscow, Russia

**Цель.** Изучить действие небиволола, препарата с бета-адреноблокирующим эффектом, способного увеличить продукцию оксида азота в эндотелии, обладающего вазодилатирующими свойствами при ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ) у пожилых пациентов.

**Материал и методы.** Обследовано 30 больных в возрасте 60-80 лет (средний возраст 73,4), страдающих стенокардией II-III функционального класса (ФК) и АГ I-III степени, без инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения и признаков недостаточности кровообращения (фракция выброса >40%). После 7 дней отмывочного периода проводилось титрование дозы небиволола с 2,5 мг в сутки до 5 и 7 мг. Оценивались антигипертензивный и антиишемический эффекты небиволола с помощью синхронного суточного мониторирования АД и электрокардиограммы в 1, 7, 28 и 56 дни. Толерантность к физической нагрузке (ФН) определялась на тредмиле; состояние центральной гемодинамики и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) методом эхокардиографии в 1, 28, 56 дни.

**Результаты и обсуждение.** Критериями эффективности небиволола служили: уменьшение числа и выраженности эпизодов стенокардии и безболевого ишемии; снижение АД до 135-140/85-90 мм рт.ст. У 67,3% больных получен отличный и хороший антиишемический и антиангинальный эффекты небиволола в дозе 2,5 мг в сутки, в дозе 5 мг в сутки у 81,6% больных. Небиволол снижал число приступов стенокардии на 66,5% и потребность в нитроглицерине на 79,3%. Отмечено увеличение времени переносимости ФН на 71,2%, снижение депрессии сегмента ST на 70,8%. На 8 неделе зафиксирован регресс ГЛЖ.

**Заключение.** Наиболее выраженные антигипертензивный и кардиопротективный эффекты получены при применении небиволола у больных АГ в сочетании с ИБС. Нормализация АД у больных АГ сопровождается обратным развитием гипертрофии сосудистой стенки и ремоделирования. Такой положительный эффект наблюдается в стенках аорты, мозговых, почечных, мезентериальных и мышечных сосудах. Это снижает риск сосудистых катастроф и развития фатальных осложнений АГ у пожилых больных.

**Ключевые слова:** Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, небиволол.

**Aim.** To study the action of nebivolol, a medication with  $\beta$ -blocker action, that able to increase a production of NO in endothelium and posses vasodilation properties, in elderly patients with ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** 30 patients aged 60 - 80 years, suffering from angina (pectoris) II-III functional class and arterial hypertension I-III grades without myocardial infarction, damage of cerebral circulation and signs for CHF (EF>40%) were studied. After 7-days washing-out period nebivolol was titrated from 2,5 mg per day to 5 and 7,5. Antihypertensive and antiischemic effects were estimated by synchronous daily monitoring of BP and ECG in 1st, 7th, 28th and 56th days of treatment. Physical tolerance was investigated through treadmill test, the state of central hemodynamics and dynamic of left ventricular hypertrophy (LVH) were studied by EchoCG in 1st, 28th, 56th days of treatment.

**Results.** The criterion of nebivolol treatment efficacy were reduction of a number and severity of angina attacks and silent ischemia, BP reduction to 135 - 140/85 - 90 mm Hg level. In 67,3% patients excellent and good antiischemic and antihypertensive effects were achieved at the dose 2,5 mg per day, and in 81,6% patients - at the dose 5 mg per day. Nebivolol significantly reduced a number of angina attacks on 66,5% and necessity of nitroglycerine on 79,3%. Physical tolerance increase to 71,2% and ST-segment depression reduction to 70.8 % were marked.

© Коллектив авторов, 2003

МГМСУ

сл. тел.: (095) 304-19-42, 304-30-19

## Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

At 8th week of treatment the reduction of LVH was signified.

Conclusion. The most expressed antihypertensive and cardioprotective effects were revealed after nebivolol application at the elderly patients with AH in combination with IHD. The normalization of BP in patients with AH, was accompanied by reversed development of cardiac wall hypertrophy and re-modelling. This positive effect was observed in wall of aorta, in cerebral, renal, mesenteric and muscle vessels. This reduce a risk of vascular disasters and development of fatal complications of AH in elderly patients.

Keywords. Ischemic heart disease, arterial hypertension, nebivolol.

Результаты исследований, проведенных в 60-80 гг. прошлого века, показали, что терапия бета-адреноблокаторами при ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) снижает риск осложнений и увеличивает продолжительность жизни больных в возрасте моложе 60 лет. Однако целесообразность активного лечения больных более пожилого возраста долгое время вызывала определенные сомнения. В последние годы были проведены многоцентровые исследования, которые изменили отношение к применению бета-адреноблокаторов у пожилых [1,2].

Положительные свойства бета-адреноблокаторов делают их препаратами выбора при лечении больных ИБС, особенно в сочетании с АГ, выраженной гипертрофией миокарда, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) без клинических признаков застойной сердечной недостаточности (СН) и бронхообструктивного синдрома [3,4,5]. Бета-адреноблокаторы являются наиболее эффективными средствами профилактики осложнений ИБС, развивающихся при АГ у больных с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [6,7].

За последние годы возрос научный и практический интерес к роли эндотелия и оксида азота (NO) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время доказано, что NO — важная молекула, регулирующая сосудистый гомеостаз и поддерживающая нормальный базальный тонус сосудов, нормализует реактивность сосудов и уровень артериального давления (АД). Отличаясь антиагрегантными, антиадгезивными свойствами, NO оказывает антитромботический эффект. Будучи сильным физиологическим антиоксидантом, NO обладает ангиопротективным, антипролиферативным и следовательно антиатеросклеротическим действием. В настоящее время дефициту содержания NO придается большое значение при многих распространенных патологических состояниях, в частности при ИБС, АГ, атеросклерозе, СН.

В клинической фармакологии появился класс препаратов, которые помимо бета-адреноблокирующего действия, способны увеличить продукцию NO в эндотелии. Одним из них является небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми, Германия), синтезированный в 1990 г. Это новый "атипичный" бета-адреноблокатор, обладающий уникальными вазодилатирующими свойствами,

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) в возрасте 60-80 лет (средний возраст 73,4), страдающих стенокардией II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и АГ с АД 160-180 / 90-95 мм рт.ст. без ИМ, нарушений мозгового кровообращения и признаков недостаточности кровообращения, фракция выброса (ФВ) >40%.

Все пациенты прошли общее клиническое обследование, после чего на 7 суток отменялись лекарственные препараты; по необходимости использовались только короткодействующие нитраты. У 2 пациентов в процессе наблюдения препарат был отменен и в исследование были включены 28 человек.

Антигипертензивный эффект небиволола и его влияние на безболевою ишемию миокарда оценивались по данным синхронного суточного мониторирования АД (СМАД) и электрокардиограммы (ЭКГ) на 1,7,28 и 56 день. Толерантность к физической нагрузке (ФН) изучалась с помощью тредмила, состояние центральной гемодинамики, используя эхокардиографию (ЭхоКГ) на 1,28,56 день.

Подбор доз препарата осуществлялся путем титрования, при этом начальная пробная доза в 2,5 мг в сутки оказалась эффективной у 11 пациентов, 17 больным потребовалось увеличение дозы небиволола до 5,0 мг в сутки, у трех пациентов она оказалась неэффективной и ее увеличили до 7,5 мг.

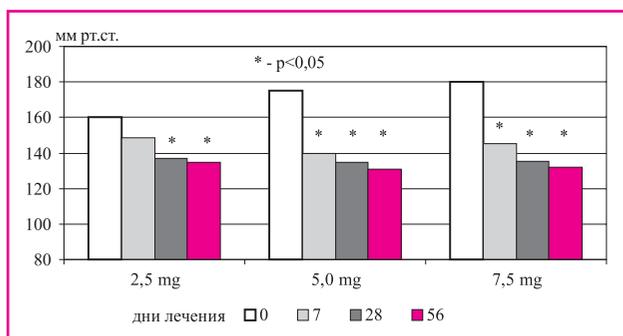
Критериями эффективности небиволола (2,5-7,5 мг) служили: уменьшение болей в области сердца и снижения АД до 135-140/85-90 мм рт.ст.

### Результаты и их обсуждение

При оценке антигипертензивного эффекта небиволола выяснилось, что препарат эффективен в суточной дозе 2,5 мг-7,5 мг.

При анализе влияния препарата в зависимости от исходного уровня АД отмечено, что небиволол оказывал антигипертензивное действие у больных с умеренной АГ и при средне-

## А.Б. Лазебник ... Применение небиволола у пожилых пациентов с ИБС и АГ

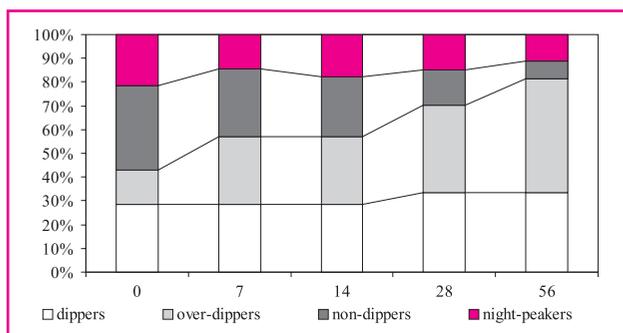


**Рис. 1** Снижение систолического АД (САД) на фоне лечения небивололом

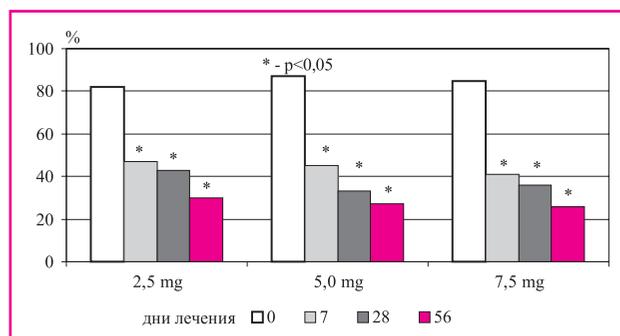
тяжелом течении АГ. Снижение АД в группе больных со среднетяжелым течением АГ было более выраженным и составило 14,2%; у больных с более легким течением АД снизилось на 10% (рисунок 1).

При анализе суточного ритма АД различные его нарушения были обнаружены при первом исследовании у большинства пациентов. Обращало на себя внимание преобладание типов "non-dippers" и "night-pickers". Суточный ритм АД на фоне терапии небивололом изменялся следующим образом: значительно повышалась доля "over-dippers" при одновременном снижении "non-dippers". Таким образом, больным с легкой и более выраженной степенью АГ были присущи нарушения суточного ритма АД, которые нивелировались при назначении небиволола (рисунок 2).

Дозозависимый эффект по данным систолического индекса отсутствовал; уже при дозе 2,5 мг было отмечено достоверное уменьшение его значений с 82% до 47% на 7 сутки исследования. При дозе 5 и 7,5 мг небиволола это уменьшение было более выражено, достигая к 56 суткам 27% и 26% соответственно (рисунок 3). Изменения диастолического индекса в целом повторяют изменения систолического, хотя для достижения эффекта при дозе 2,5 и 5 мг



**Рис. 2** Изменение суточного профиля АД под воздействием небиволола

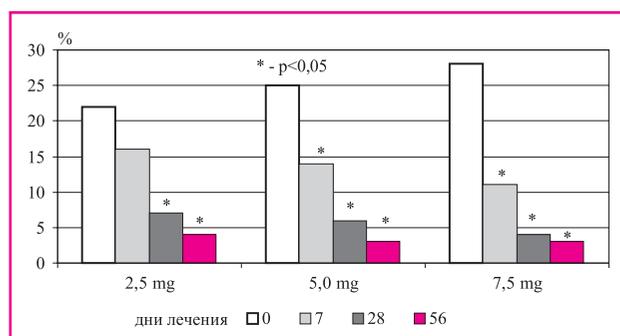


**Рис. 3** Изменение систолического индекса на фоне применения различных доз небиволола

потребовалось более длительное время. Достоверное снижение диастолического индекса в этих группах было достигнуто только после 4 недель применения небиволола (рисунок 4).

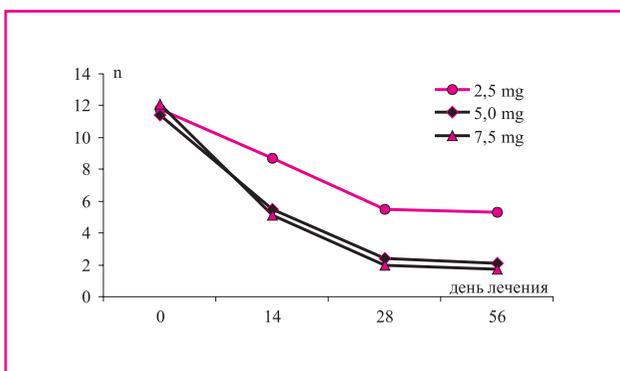
При анализе болей в области сердца оценивали их характер, локализацию, частоту, продолжительность, иррадиацию, условия появления и купирования болевых приступов. Антиишемический эффект оценивался по уменьшению количества приступов стенокардии, по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, по динамике расположения сегмента ST, по толерантности к физической нагрузке. Обнаружено, что у больных на фоне 8 недель монотерапии небивололом, уменьшилось количество ангинозных приступов на 55,1% при дозе 2,5 мг; на 86,6% при дозе 5 мг и 92,1% при назначении 7,5 мг небиволола (рисунок 5).

Дозы небиволола после 4 недельного лечения были увеличены: у 2 пациентов до 5 мг и у 3 до 7,5 мг 1 раз в сутки. По истечении 8 недель от начала исследования зафиксировано, что антиишемический эффект небиволола усилился; степень выраженности ангинозных приступов и их количество в сутки уменьшились с



**Рис. 4** Изменение диастолического индекса на фоне применения различных доз небиволола

## Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда



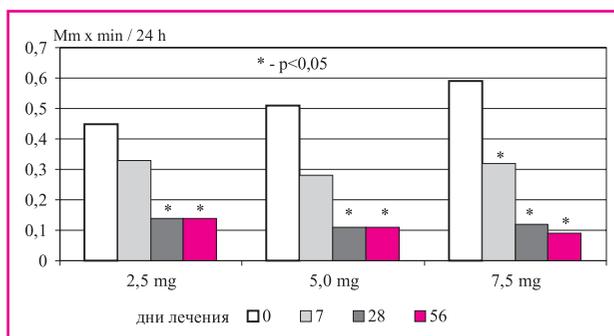
**Рис. 5** Уменьшение количества ангинозных приступов на фоне терапии небивололом

6,2±2,1 до 2,0±0,5. 47% больных полностью прекратили пользоваться нитроглицерином, в связи с отсутствием ангинозных приступов.

При оценке результатов изучения дозозависимости выяснилось, что увеличение дозы небиволола у пожилых больных ИБС в сочетании с АГ повысило антигипертензивную и антиангинальную эффективность без увеличения частоты побочных эффектов.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне небиволола произошло уменьшение суммарного времени и площади эпизодов ишемии более чем в 5 раз (таблица 1 и рисунок 6). Одновременно, на фоне применения различных доз небиволола (2,5 мг, 5 мг и 7,5 мг 1 раз в сутки) значительно и достоверно уменьшилось число эпизодов стенокардии и безболевой ишемии (рисунки 7,8,9).

Исследование толерантности к ФН на тредмиле у больных ИБС и АГ показало высокую эффективность терапии небивололом: достоверно увеличилось общее время теста до появления ЭКГ-критериев непереносимости и мощность выполненной ФН. Важно отметить, что увеличение дозы препарата до 7,5 мг в сутки не увеличило толерантность к ФН (рисунки 10,11). Изучение динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) и величины САД на пике теста показало, что лечение небивололом способствует восстановлению фи-



**Рис. 6** Уменьшение площади миокардиальной ишемии по данным 24-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру на фоне лечения небивололом

зиологического ответа на ФН: при всех дозовых режимах имело место снижение САД и увеличение ЧСС по сравнению с исходными показателями теста (рисунки 12,13,14).

Исходные значения ЭхоКГ параметров свидетельствовали о тенденции к повышению фракции выброса (ФВ), к снижению СИ и УИ на фоне увеличения конечного систолического (КСО) и конечного диастолического объемов (КДО), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Большинство из этих гемодинамических изменений не выходило за пределы ЭхоКГ нормы и свидетельствовало о начальных нарушениях сократительной функции миокарда у исследуемых больных (рисунок 15).

Из органических поражений, которые наиболее часто диагностируются у больных АГ хорошо изучена ГЛЖ. ГЛЖ была выявлена у 48,9% больных.

В течение последних нескольких лет особый интерес представляют антигипертензивные препараты, обладающие специфическими протективными эффектами на органы-мишени при АГ: сердце, почки, головной мозг. Экспериментальные и клинические данные утверждают, что регрессия ГЛЖ возможна. Она может наступить у больных АГ уже после 4 недель приема некоторых антигипертензивных

**Таблица 1**  
Уменьшение суммарного времени эпизодов ишемии на фоне небиволола

день	2,5 мг	5 мг	7,5 мг
0	22,4±3,2	25,6±4,5	28,2±3,7
7	16,5±2,4*	14,8±3,7*	11,3 ±2,9*
28	7,2±2,6*	6,7±1,5*	4,1±1,3*

## А.Б. Лазебник ... Применение небиволола у пожилых пациентов с ИБС и АГ



**Рис. 7** Число суммарных эпизодов стенокардии и безболевого ишемии на фоне терапии небивололом в дозе 2,5 мг/сут по данным 24-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру

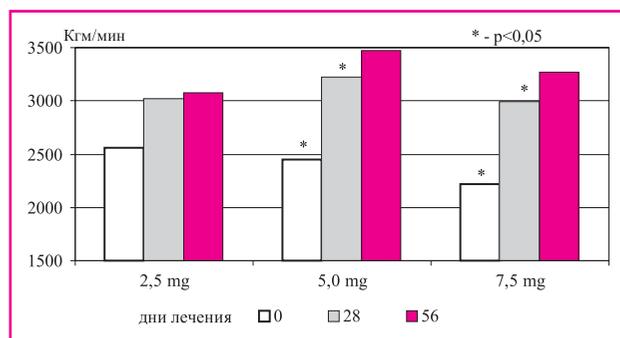


**Рис. 8** Число суммарных эпизодов стенокардии и безболевого ишемии на фоне терапии небивололом в дозе 5 мг/сут по данным 24-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру

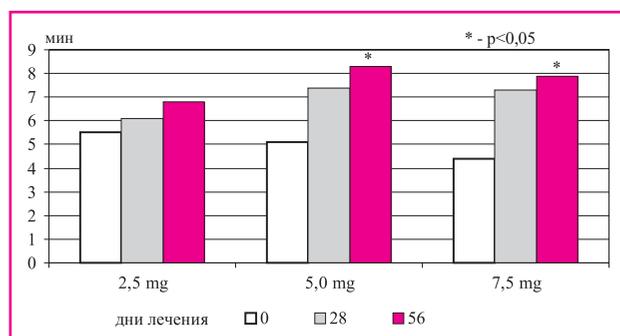


**Рис. 9** Число суммарных эпизодов стенокардии и безболевого ишемии на фоне терапии небивололом в дозе 7,5 мг/сут по данным 24-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру

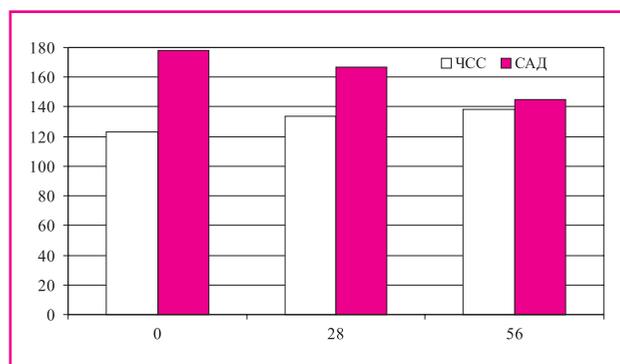
средств и поддерживается в течение длительного времени при надлежащем контроле АД. Результатом этого явился интерес исследователей к способности некоторых препаратов предотвращать развитие ГЛЖ или стабилизи-



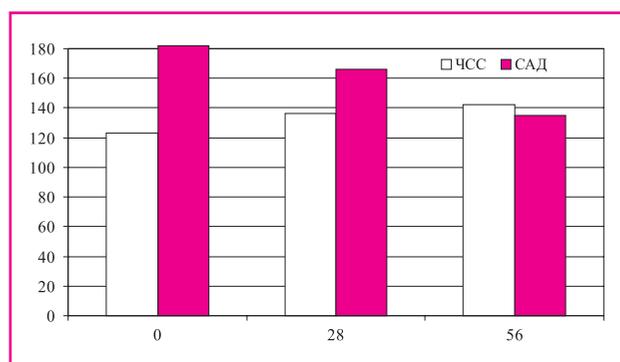
**Рис. 10** Переносимость ФН по данным тредмил-теста на фоне терапии небивололом



**Рис. 11** Продолжительность тредмил-теста до появления депрессии сегмента ST на фоне терапии небивололом

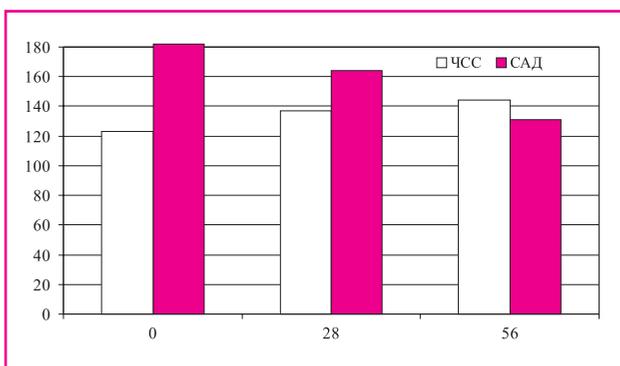


**Рис. 12** Небиволол 2,5 мг в сутки: ЧСС и САД на высоте нагрузочного теста



**Рис. 13** Небиволол 5 мг в сутки: ЧСС и САД на высоте нагрузочного теста

## Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

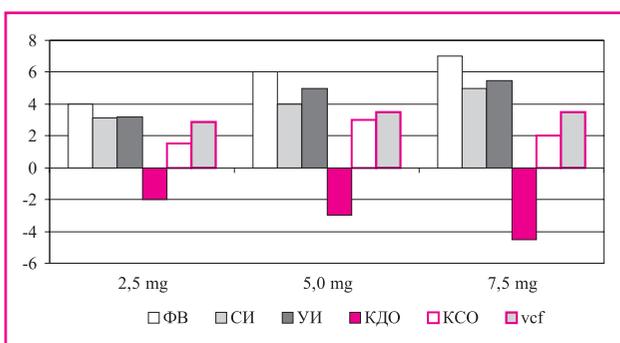


**Рис. 14** Небивололол 7,5 мг в сутки: ЧСС и САД на высоте нагрузочного теста

ровать ее регрессию. Одним из таких препаратов является небиволол, который способен вызвать регрессию ГЛЖ [8] и тем самым улучшить отдаленный прогноз у больных АГ.

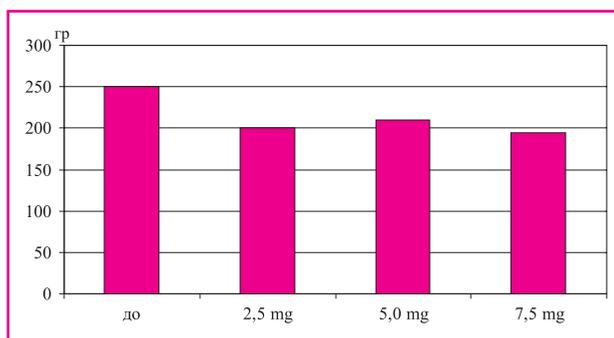
В настоящем исследовании обнаружено, что при монотерапии небивололом уже в конце 8 недели наблюдалась регрессия толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) на 7,7%, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) на 3,6%, массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) на 6%, что указывает на целесообразность его применения при лечении АГ, осложненной ГЛЖ (рисунок 16).

Таким образом, бета-адреноблокаторы, оказывающие длительное и избирательное действие на  $\beta_1$ -рецепторы сердца в сочетании с мягким вазодилатирующим эффектом, такие как небиволол, несомненно являются наиболее эффективными средствами медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых осложнений ИБС и АГ. Подобные препараты надежно защищают сердце от циркадных утренних эндогенных катехоламиновых "бурь", когда чаще всего развиваются ИМ, другие сосудистые катастрофы и внезапная смерть. Небиво-



**Примечание:** СИ — сердечный индекс, УИ — ударный индекс, vcf — скорость сокращения.

**Рис. 15** Изменение гемодинамических параметров на фоне терапии небивололом



**Рис. 16** Изменение ММЛЖ на фоне терапии небивололом

лол, будучи суперселективным бета-адреноблокатором и вазодилататором, модулирует синтез NO эндотелием сосудов, приводит к благоприятным гемодинамическим эффектам. Он улучшает системную и внутрисердечную гемодинамику и таким образом способствует многосторонней разгрузке сердца: повышению сердечного выброса, ФВ, снижению ЧСС, ОПСС, улучшению систолической и диастолической функций сердца, снижению конечного диастолического давления и напряжения стенки ЛЖ, преднагрузки, улучшению показателей наполнения в диастолу (скорости и объема наполнения).

При амбулаторном лечении пожилых больных ИБС и АГ отличными и хорошими эффектами наблюдались на фоне монотерапии небивололом в дозе 2,5 мг в сутки у 67,3%, в дозе 5 мг в сутки у 81,6% больных, что во многом связано с более выраженным, чем у других бета-блокаторов, антигипертензивным эффектом.

Небиволол оказывает отчетливый антиишемический эффект у пожилых больных АГ в сочетании с ИБС, что проявляется: в значительном уменьшении количества ангинозных приступов в сутки (на 66,5%,  $p < 0,001$ ); снижении потребности в приеме нитроглицерина (на 79,3%,  $p < 0,001$ ); снижении степени депрессии сегмента ST (на 70,8%,  $p < 0,001$ ); улучшении толерантности к ФН (увеличение продолжительности ФН на 71,2%,  $p < 0,001$ ).

Нормализация АД у больных АГ, сопровождается регрессией гипертрофии сосудистой стенки и ремоделирования. Этот положительный эффект наблюдается в аорте, мозговых, почечных, мезентериальных и мышечных сосудах. С ним связано снижение риска сосудистых катастроф и развития фатальных осложнений АГ. Небиволол вызывает регресс ГЛЖ: уменьшение ТЗСЛЖ на 5% ( $p < 0,001$ ) и

## А.Б. Лазебник ... Применение небиволола у пожилых пациентов с ИБС и АГ

7,7%, ( $p < 0,001$ ), ТМЖП на 2,6%, ( $p < 0,05$ ) и 3,6%, ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наиболее выраженные ан-

тигипертензивный и кардиопротективный эффекты получены при применении небиволола у больных ИБС в сочетании с АГ.

### Литература

1. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in Swedish Trial in Old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
2. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
3. Hjalmarsson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981; 2: 823-7.
4. Beta-blocker Heart attack trial research group. 1. Mortality results 1982. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA*, 1982; 247: 1707-14.
5. Kjekshua J, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 43-50.
6. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
7. Devereux RB, Casala PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
8. Chan TYK. The application of nebivolol in essential hypertension: double-blind, randomized, placebo-controlled study (HKG-2). *Int J Cardiol* 1992; 35: 387-95.

Поступила 25/09-2003