

# ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ $\beta_1$ - 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

**Высокоselectивный  $\beta_1$ -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  $\beta$ -адреноблокатора ( $\beta$ -АБ) 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. Сравняется действие препарата с таковым у других  $\beta$ -АБ 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  $\beta_1$ -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

## $\beta$ -адреноблокаторы при стабильной стенокардии напряжения

В настоящее время доказана высокая эффективность и безопасность  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) при всех формах ишемической болезни сердца (ИБС; стабильная и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), при артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН).  $\beta$ -АБ 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.  $\beta$ -АБ 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]  $\beta$ -АБ относятся к I классу рекомендаций (польза и эффективность лечебного воздействия которых доказаны

и/или общепризнаны) и уровню доказательств A (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  $\beta$ -АБ.

$\beta$ -АБ различаются: по селективности действия в отношении  $\beta_1$ -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  $\beta$ -АБ 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,  $\beta$ -АБ 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].  $\beta$ -АБ – 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  $\beta$ -АБ [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                              |
| Ацebutолол  | 30–50             | 40–70        | 10–25              | ++            | 3–4 (до 8)              | 200–800/1–2                           |
| Бевантолол* | 50–60             | 90           | 95                 | ++            | ~2                      | 100–200/1–2                           |
| Бетаксоллол | 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 $\beta$ -адреноблокаторы при лечении больных ИБС

При лечении больных ИБС со стабильной стенокардией предпочтение следует отдавать селективным  $\beta$ -АБ, не имеющим собственной симпатомиметической активности, обладающим значительным периодом полувыведения. Такие препараты имеют все положительные свойства  $\beta$ -АБ; при их назначении снижается риск побочных эффектов по сравнению с неселективными  $\beta$ -АБ; 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  $\beta$ -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  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда) обладают: небиволол, бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксоллол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные  $\beta$ -АБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения [15].

Небиволол – суперселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор III поколения. Он представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров (D- и L-небиволола в равных количествах). Способность облегчать высвобождение NO

для реализации сопутствующего вазодилатирующего эффекта свойственна обоим энантиомерам.  $\beta$ -блокирующая активность присуща обоим энантиомерам, но в большей степени – L-небивололу. По-видимому, рацемическая смесь небиволола позволяет достичь наиболее полного клинического эффекта препарата как  $\beta$ -АБ [13, 16]. У небиволола отношение  $\beta_2$  к  $\beta_1$ -блокирующей активности (индекс  $\beta_1$ -селективности) составляет 1:321 [17], в то время как у бисопролола – 1:75, атенолола и бетаксоллола – 1:35, метопролола – 1:20. Кардиоселективность  $\beta$ -АБ снижается или полностью исчезает при назначении высоких доз препаратов. Кардиоселективность  $\beta$ -АБ 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  $\beta_1$ -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  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, идентифицированы  $\beta_3$ - и  $\beta_4$ -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  $\beta_1$ -адреноблокатор небиволол по своей химической структуре значительно отличается от классических  $\beta$ -АБ 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  $\beta_2$ -адренорецепторами [25], и/или активация небивололом  $\beta_3$ -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 достигается 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/Менарини 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  $\beta$ -АБ. 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  $\beta$ -адренорецепторов. Например, в отличие от других АБ (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-за-

висимую 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  $\beta_3$ -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  $\beta$ -АБ в случае длительного применения стимулировать продукцию простагландинов ( $\text{ПГЕ}_2$  и  $\text{ПГИ}_2$ ) 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  $\beta$ -АБ, в том числе и небиволола, лечение следует назначать в дозах, дающих явный эффект  $\beta_1$ -блокады. Критерием блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов служит отчетливое урежение ЧСС в покое. Считается, что при назначении  $\beta$ -АБ ЧСС в покое не должна превышать 55–60 ударов в минуту. При определении дозы  $\beta$ -АБ необходимо также учитывать ЧСС и АД при физической нагрузке. Полагают, что критерием эффективности при подборе дозы  $\beta$ -АБ 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  $\beta$ -АБ 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. Препар-

рат вызывал достоверное снижение ЧСС и АД. При этом фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не снижалась. Невиволол 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  $\beta$ -АБ 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  $\beta$ -АБ, 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 способом 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 АБ с вазодилатирующей активностью небиволола (5 мг *per os* 1 раз в сутки в течение 6 дней) и кардиоселективного  $\beta$ -АБ 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 — вазодилатора изосорбида-5-моонитрат (ИС-5-МН) пролонгированного действия и  $\beta$ -АБ 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  $60,8 \pm 1,7$  лет) попеременно получали небиволол 5 мг/сут или ИС-5-МН 50 мг/сут. Эффективность препаратов оценивали по количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвальной приеме нитроглицерина и динамике продолжительности нагрузочных проб на тредмиле. Через 2 ч после однократного приема как ИС-5-МН ( $454 \pm 37$  против  $311 \pm 13$  сек;  $p < 0,001$ ), так и небиволола ( $429 \pm 33$  против  $311 \pm 13$  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 ( $5,6 \pm 2,1$  и  $4,3 \pm 1,4$ , соответственно, против  $8,6 \pm 2,4$  эпизодов в мес;  $p < 0,05$ ) и потребность в нитроглицерине ( $5,5 \pm 2,6$  и  $3,1 \pm 1,2$ , соответственно, против  $6,7 \pm 2,2$  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. Невиволол достоверно снижает ЧСС, значительно реже вызывает головную боль и другие побочные эффекты. По результатам других исследований средняя доза небиволола, при которой удастся 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.

### Небиволол при сопутствующих ИБС заболеваниях

Неблагоприятные эффекты  $\beta$ -АБ связаны с блокадой  $\beta_2$ -рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Абсолютным противопоказанием к назначению  $\beta$ -АБ является бронхиальная астма, либо нарастание симптомов астмы/ХОБЛ (что реже отмечается при применении селективных  $\beta$ -АБ). ХОБЛ является отно-

сительным противопоказанием; в этих случаях можно с осторожностью использовать высокоселективные  $\beta$ -АБ, например — небиволол.

Так, в работе Задюнченко 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  $\beta$ -АБ могут ухудшить кровотоки в нижних конечностях при перемежающейся хромоте (что сопровождается похолоданием конечностей), развившейся вследствие атеросклероза периферических артерий, поэтому таким больным возможно назначение селективных  $\beta$ -АБ.

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

Для лечения больных с сердечным кардиальным синдромом Х (типичные загрудинные боли и ишемическая депрессия сегмента ST  $\geq 1,5$  мм, продолжающаяся более 1 мин, при отсутствии атеросклероза коронарных артерий и спазма эпикардиальных артерий) наиболее оправдано применение  $\beta$ -АБ с вазодилатирующей 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 Х [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  $\beta$ -АБ небиволола и метопролола в снижении частоты рестеноза стента после чрескожного ко-

ронарного 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 чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) непокрытым металлическим стентом. Невиволол 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 ( $\Delta$ ФРК) между двумя группами через 6 мес после ЧКВ, а также частота рестеноза стента в те же сроки. Была отмечена незначимая тенденция к снижению  $\Delta$ ФРК при лечении небивололом, однако препарат достоверно снижал частоту внутривенных рестенозов по сравнению с метопрололом.

У пациентов ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией целесообразно использовать  $\beta$ -АБ 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].

$\beta$ -АБ 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  $\leq 35\%$  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  $\beta$ -АБ (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  $\beta_1$ -адренорецепторов в области продолговатого мозга связано повышение тонуса *n.vagus*. С этим свойством  $\beta$ -АБ связывают выраженное антиаритмическое и противофибрилляторное 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]. Невиволол эффективен и безопасен при сопутствующем СД. Препарат не влияет на метаболизм углеводов, уровень глюкозы крови у больных СД 2 типа, но, как и все  $\beta$ -АБ, 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 гипертиреозных состояниях, не вызывает гипокалиемию. При гиперфункции щитовидной железы препарат нивелирует тахикардию. Невиволол сохраняет эректильную функцию, не вызывает импотенцию [53,60].  $\beta$ -АБ 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  $\beta$ -АБ, 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].

## 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  $\beta$ -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  $\beta$ -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваскулярная ТерAPIя 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. Kukles V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. Clinical pharmacology of b-blockers. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2005; (14): 932–938. Russian (Куклес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология  $\beta$ -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.

Особое место среди побочных эффектов  $\beta$ -АБ 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  $\beta$ -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  $\beta$ -АБ, 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

$\beta$ -АБ 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  $\beta$ -АБ применяют недостаточно эффективные препараты, в малых дозах, а со стороны пациентов отмечается низкая информативность и приверженность к лечению. Невиволол – один из новых селективных, пролонгированных  $\beta$ -АБ, 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.

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 ТерAPIя и Профилактика 2008; 7(6) приложение 4: 1–40).
7. Lupanov V.P. Cardiosselective beta-blocker nebiolol 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:  $\beta$ -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  $\beta$ -blockers: a range of properties and study preferences. Serdtse 2004; (3): 130–136. Russian (Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные  $\beta$ -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  $\beta$ -blockers in patients with concomitant diseases. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2004; 12(12): 721–725. Russian (Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных  $\beta$ -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 nebulivol, 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 nebulivol 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 nebulivol. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(45): 2545–2550.
19. Dessy C., Saliez J., Ghisidal P. et al. Endothelial  $\beta_3$ -adrenoreceptor mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation  $\beta$ -blocker nebulivol. *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): 1695–1765.
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., Doeveandans 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 adrenoreceptors as new therapeutic targets for cardiovascular pathologies. *Curr Heart Fail 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 nebulivol, bisoprolol and carvedilol. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18(2): 135–138.
28. Rozec B., Gauthier C. Beta3-adrenoreceptors 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  $\beta_1$ -bloker, is a  $\beta_3$ -adrenoreceptor 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 nebulivol, a beta-adrenoreceptor 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 nebulivol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 379–384.
35. Makolkina V.I. Nebivolol —  $\beta$ -blocker with vasodilating properties. *Atmosphere Kardiologiya* 2005; (4): 34–37. Russian (Маколкин В.И. Небиволол —  $\beta$ -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами. *Атмосфера Кардиология* 2005; (4): 34–37).
36. Gavrilov Yu.V., Sulimov V.A., Makolkina V.I. Comparison of antianginal and anti-ischemic efficacy of nebulivol 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 nebulivol 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 — nitrovasodilator (isosorbide-5-mononitrate sustained release) and beta-blocker with vasodilating action (nebulivol) — 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 — нитровазодилатора (изосорбид-5-монострат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) — у больных со стабильной стенокардией. *РФК* 2011; 7(5): 555–60).
39. Zadiionchenko V.S., Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V. et al. Correction of endothelial dysfunction in patients with chronic pulmonary heart cardioselective  $\beta$ -blockers. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2007; (4): 285–289. Russian (Задюченко В.С., Щикота А.М., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем кардиоселективными  $\beta$ -адреноблокаторами. *РМЖ* 2007; (4): 285–289).
40. Dedov I.I., Bondarenko I.Z., Soljanik Ju.A., Aleksandrov N.A. Metabolic effects of nebulivol in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Kardiologiya* 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. Teplakov A.T., Kuznetsova A.V., Lukinov A.V., Levshin A.V. Effects of a superselective beta1-adrenoblocker nebulivol 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  $\beta_1$ -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 nebulivol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. *Coron Artery Dis* 2009; 20(3): 238–244.
43. Kayaalti F., Kalay N., Basar E. et al. Effects of nebulivol 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, double 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. Hjelm Dahl P., Wiklund I.K. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J Hypertens* 1992; 10: 1437–1446.
47. Guidelines 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. *Kardiologiya* 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 nebulivol 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 nebulivol 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  $\beta$ -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., Mazzaev V.P. Myocardial function and use propranolol in ischemic heart disease. *Kardiologiya* 1979; 19(8): 70–73. Russian (Сидоренко Б.А., Касаткина Л.В., Лупанов В.П., Мазеев 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. Bulnova 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  $\beta$ -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