

ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИВОЛОЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В. Волков¹, кандидат медицинских наук,

Ю. Доценко², кандидат медицинских наук,

¹РМАПО, ²РКНПК им. А.Л. Мясникова

E-mail: viktor_volkov_e@rambler.ru

Небиволол совмещает свойства β_1 -адреноблокатора и вазодилатора. Он эффективно снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью независимо от исходной фракции выброса, а также улучшает функционирование эндотелия, что необходимо для нормализации гемодинамики и снижения давления в аорте. В результате улучшается течение гипертонической болезни.

Ключевые слова: небиволол, гипертензия, сердечная недостаточность, β -адреноблокатор, оксид азота, жесткость сосудов.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором возникновения сердечно-сосудистых осложнений; своевременное и правильное снижение АД позволяет улучшить исход заболевания [39]. Последние рекомендации Национального института (NICE) Англии и Уэльса предлагают в качестве препарата выбора у больных АГ в возрасте до 55 лет ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а при их непереносимости – блокаторы рецепторов ангиотензина. Пациентам старше 55 лет в качестве терапии 1-й линии рекомендуются блокаторы кальциевых каналов и тиазидные диуретики [29].

Однако NICE не рекомендует использовать в качестве препарата выбора при АГ β -адреноблокаторы. Такая позиция объясняется результатами мета-анализа, показавшего, что применение β -адреноблокаторов неэффективно в плане уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо и другими антигипертензивными средствами [5, 23]. Установлено также, что β -адреноблокаторы повышают риск возникновения сахарного диабета (СД) типа 2, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками. Однако во всех проведенных исследованиях использовали атенолол, поэтому остается неясным, являются ли обнаруженные данные побочным эффектом только атенолола или β -адреноблокаторов в целом?

Изолированная систолическая гипертензия ассоциирована с повышенным увеличением жесткости крупных артерий, что является важным прогностическим показателем возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Недавно было показано, что оксид азота (NO), вырабатывающийся эндотелием, участвует в регуляции жесткости крупных артерий и что повышение сосудистой ригидности связано с нарушением продукции и биодоступности NO. Такие препараты, как небиволол, снижающие АД, улучшающие эндотелиальную функцию и уменьшающих жесткость сосудистой

стенки, могут стать альтернативой существующим препаратам выбора при лечении АГ, а также у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью [22, 36, 50].

НЕБИВОЛОЛ

Небиволол является β_1 -адреноблокатором III поколения, который отличается от других препаратов данной группы способностью иначе влиять на гемодинамику. Особый гемодинамический эффект небиволола обеспечивается благодаря его вазодилатирующим свойствам, включая уменьшение системного сосудистого сопротивления и увеличение минутного объема сердца [32]. Данный препарат селективно блокирует β_1 -адренорецепторы и не обладает α_1 -адреноблокирующим эффектом [43]. Энантиомеры небиволола оказывают различное фармакологическое действие. D-изомер является β -адреноблокирующим компонентом, а сочетание d- и l-изомеров обладает NO-зависимым вазодилатирующим эффектом. Таким образом, для большего эффекта в терапии необходимо применять рацемический небиволол [49].

При приеме стандартной дозы (5 мг) небиволола препарат быстро абсорбируется; его максимум достигается в плазме крови между 30 мин и 2 ч после приема. Небиволол быстро метаболизируется и выводится преимущественно с мочой и фекалиями. Возраст пациента на фармакокинетику препарата не влияет. Однако рекомендуемая стартовая доза для пациентов старше 65 лет составляет 2,5 мг/сут. Многие антигипертензивные препараты пожилым пациентам необходимо назначать в более низких дозах [12].

Небиволол сочетает в себе свойства β_1 -адреноблокатора и вазодилатора. Последнее осуществляется за счет увеличения биодоступности NO посредством активации системы L-аргинин/NO, обуславливающей снижение периферического сосудистого сопротивления. Лечение небивололом приводит также к улучшению функционирования левого желудочка при сердечной недостаточности [16, 24, 42].

У пациентов с АГ существует высокий риск возникновения ИБС [35] и последующего снижения сердечной функции. Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся снижением биодоступности NO, также рано выявляется при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. NO обладает мощным антиатерогенным эффектом, и снижение продукции NO ассоциировано с несколькими факторами сердечно-сосудистых рисков – такими, как АГ, СД и гиперхолестеринемия. Эндотелиальная дисфункция может играть роль в патогенезе атеросклероза при АГ [28]. Лечение небивололом может также устранять сосудистые осложнения АГ, напрямую снижая давление крови, и опосредованно – путем увеличения биодоступности NO. У здоровых добровольцев небиволол (5 мг) снижал системное сосудистое сопротивление без ослабления функционирования левого желудочка [47]. Более того, длительное лечение препаратом поддерживало функцию левого желудочка на прежнем уровне у здоровых добровольцев и у пациентов с АГ [14], острым инфарктом миокарда и застойной сердечной недостаточностью [40].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПРИ АГ





Эффективность монотерапии небивололом интенсивно изучается у пациентов с мягкой формой АГ. Ранее проведенные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования показали значительное снижение АД при ежедневном приеме небиволола в дозе 5 мг. Отмечено также отсутствие типичных для β -адреноблокаторов побочных эффектов [43, 48].

Небилет

Небиволол 5 мг № 14, 28



Преимущество Небилета перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

-  **НЕБИЛЕТ – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Рекомендован к использованию при АГ как препарат первой линии***
-  **Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД***
-  **Не оказывает неблагоприятных метаболических и диабетогенных эффектов****

В 2006 г. было проведено исследование по оценке эффективности небиволола при применении в общей популяции. 6356 пациентов с мягкой формой АГ лечили препаратом по 2 схемам: как в составе монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами в течение 6 нед. В обоих случаях АД понизилось примерно в равной степени, что говорит о возможном применении небиволола в качестве монотерапии. Исследуемый препарат также оказался высокоэффективным у пациентов с изолированной систолической гипертензией [9].

В 2001 г. была оценена долговременная эффективность монотерапии небивололом. Исследование показало значительное снижение АД и хороший ответ через 6 мес после лечения препаратом. Небиволол хорошо переносился пациентами; в целом больные отмечали улучшение самочувствия в большей степени, чем при применении других препаратов в монотерапии [8].

В ходе 6-недельного исследования небиволол снизил как систолическое, так и диастолическое АД. При этом наблюдалось значительное снижение уровней холестерина, триглицеридов и сахара крови в отличие от таковых β -адреноблокаторов I поколения [17].

НЕБИВОЛОЛ И ДРУГИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Антигипертензивный эффект небиволола сравним с таковым «традиционных» β -адреноблокаторов, однако уникальное свойство указанного препарата влиять на гемодинамику дает ему некое преимущество. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с нелеченой эссенциальной гипертензией как небиволол, так и атенолол снижали АД примерно в одинаковой степени. Однако небиволол значительно меньше снижал частоту сердечных сокращений (ЧСС), но уменьшал периферическое сопротивление (атенолол повышал), увеличивал ударный объем, что приводило к некоторому росту сердечного выброса, в то время как при применении атенолола повышалось периферическое сопротивление, а сердечный выброс снижался, причем значительно. Такое положительное воздействие на диастолическую функцию позволяет применять препарат у больных с сердечной недостаточностью [20].

В ходе отдельного двойного слепого рандомизированного исследования в параллельных группах сравнивали эффект небиволола (5 мг/сут), атенолола (50 мг/сут) и плацебо, применявшихся в течение 4 нед. Как небиволол, так и атенолол значительно снизили АД по сравнению с плацебо, однако при применении небиволола не наблюдалось ортостатической гипотензии и он переносился лучше, чем атенолол [50]. Схожие результаты получены в исследовании со сравнением метопролола и небиволола [42].

Уникальное свойство небиволола влиять на гемодинамику играет роль в поддержании физической активности пациентов на должном уровне по сравнению с другими β -адреноблокаторами. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по изучению выносливости здоровых добровольцев применяли небиволол (5 мг) и атенолол (100 мг) в течение 2 нед. Было установлено, что выносливость ниже, а усталость выше у добровольцев, принимавших атенолол [43].

НЕБИВОЛОЛ И ДРУГИЕ КЛАССЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Небиволол является эффективным антигипертензивным средством с хорошей переносимостью по сравнению с классическими антигипертензивными препаратами. В ходе двой-



 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2007

** Rosei E. A., Rizzoni D. Metabolic Profile of Nebivolol, a β -adrenoreceptor Antagonist with Unique Characteristics, Drugs 2007; 67 (8): 1097-1107

ного слепого исследования сравнивали эффект небиволола (5 мг) и эналаприла (10 мг) у пациентов, принимавших препараты на протяжении 3 мес. В результате отмечено более значительное снижение АД при использовании небиволола [49].

Проводились также исследования по сравнению небиволола (5 мг) и антагониста кальция — нифедипина (20 мг). Оба препарата примерно в равной степени снижали АД, однако небиволол, кроме того, уменьшал ЧСС, а неблагоприятные последствия (увеличение ЧСС), ассоциированные с приемом нифедипина, спровоцировали отказ многих испытуемых от дальнейших исследований (чего не было при приеме небиволола). Уменьшение ЧСС при приеме небиволола наблюдалось также в исследовании, сравнивающем амлодипин (5–10 мг) и небиволол (2,5–5 мг) у пожилых пациентов с мягкой формой АГ [26]. Высокая ЧСС ассоциирована с повышенным риском летального исхода у пожилых пациентов, вследствие чего небиволол, который эффективно снижает АД и существенно уменьшает ЧСС, обладает неким преимуществом перед другими препаратами [31].

По данным двойного слепого рандомизированного исследования в параллельных группах, эффект небиволола и блокатора ангиотензиновых рецепторов — лозартана на качество жизни и АД эквивалентен. Пациенты с АГ лечились в течение 12 нед небивололом (5 мг/сут) и лозартаном (50 мг/сут). Значения параметров качества жизни не различались в группах, как и степень снижения АД, однако снижение диастолического АД было более выраженным при приеме небиволола [42].

СД ТИПА 2

Эндотелиальная дисфункция, приводящая к снижению биодоступности NO, является одним из важнейших факторов, связанных с такими причинами сердечно-сосудистых рисков, как АГ, СД и дислипидемия [25]. К тому же постоянный контроль АД более эффективен в снижении вероятности возникновения сердечно-сосудистой катастрофы, чем контроль уровня сахара при СД [31]. В отличие от «традиционных» β-адреноблокаторов небиволол увеличивает чувствительность к инсулину и снижает толерантность к глюкозе [6] и благодаря этому имеет существенное преимущество в лечении пациентов с СД типа 2, особенно если учитывать, что большинство таких больных страдают АГ [21]. В Европейских рекомендациях по лечению АГ (Пересмотр 2009) указано, что «небиволол, в отличие от метопролола, доказал увеличение чувствительности к инсулину» [33].

ЖЕСТКОСТЬ СОСУДОВ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ

Повышенная жесткость сосудов связана с эндотелиальной дисфункцией и пониженной биодоступностью NO [52]. Эндотелиальная дисфункция, которая присуща пациентам с большинством сердечно-сосудистых заболеваний, связана с повышением жесткости сосудов уже на ранних стадиях. Более того, такие препараты, как небиволол, способные стимулировать продукцию NO, могут помочь в борьбе с повышенной ригидностью сосудов, способствуют снижению сердечно-сосудистого риска [11].

Антигипертензивные препараты различаются по влиянию на жесткость сосудов и величину отражения пульсовой волны [3, 7, 15, 44]. «Традиционные» β-адреноблокаторы (такие, как атенолол) способны, как показали исследования [30], снижать пульсовое давление в плечевой артерии, но не в аорте. Напротив, небиволол уменьшал пульсовое да-

вление и в плечевой артерии, и в аорте, т.е. оказывал «лучший эффект на центральное давление, чем атенолол» [33]. Однако небиволол уменьшает сосудистую жесткость независимо от воздействия на АД [27]. Такой вазодилатирующий эффект небиволола может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению исхода заболевания. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дополнительные исследования.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Крупное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование SENIORS было проведено для оценки влияния небиволола на заболеваемость и смертность пациентов старше 70 лет с сердечной недостаточностью в анамнезе [18]. Пациенты начинали прием препарата с дозы 1,25 мг и ежедневно увеличивали ее до 10 мг в течение 7 нед. Первичной конечной точкой до начала исследования была заявлена не смертность, а суммарный риск смертности плюс госпитализации по поводу сердечно-сосудистой катастрофы, который по результатам исследования снизился на 14% в сравнении с плацебо. Такая конечная точка была выбрана вследствие особой когорты пациентов, вошедших в исследование, которые были в основном старше 70 лет (средний возраст — 76 лет). При выполнении субанализа исследования SENIORS было обнаружено, что в подгруппе пациентов, совпадающих по возрасту с участниками других исследований (менее 75 лет), смертность снижалась даже несколько лучше при использовании небиволола (38% против 34–35%). В подгруппе пациентов, у которых удалось достичь целевой дозы 10 мг/сут, смертность плюс госпитализации достоверно снижались на 25% [14]. Также исследования показали, что данное преимущество препарата выраженнее, чем у других β-адреноблокаторов [38]. Положительное воздействие терапии после 6 мес приема препарата и снижение рисков также возрастали при увеличении срока приема небиволола. β-Блокирующий эффект препарата не зависел от изначальной фракции выброса; эффективность небиволола наблюдалась у пациентов как с незначительной желудочковой дисфункцией, так и с сохранной желудочковой функцией. Вазодилатирующий эффект небиволола может способствовать лучшей переносимости препарата у пожилых больных, страдающих сердечной недостаточностью.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И РОЛЬ NO

Эндотелий сосудов регулирует тонус и структуру гладкомышечного слоя сосудов путем высвобождения вазоактивных факторов. Одним из таких факторов является NO, оказывающий вазодилатирующий эффект и синтезирующийся из аминокислоты L-аргинина при воздействии на нее специфического фермента NO-синтазы [32]. NO регулирует базальный сосудистый тонус и АД, а также обладает мощным антиатерогенным эффектом. Эндотелиальная дисфункция, важнейшим следствием которой является снижение сосудистой дилатации, связана с нарушением системы L-аргинин/NO, что приводит к снижению биодоступности NO. Такой дисбаланс предрасполагает к атерогенезу и может объяснить связь между высоким сердечно-сосудистым риском (включая СД, гиперхолестеринемия и АГ) и развитием собственно сердечно-сосудистого заболевания [4, 28].

Небиволол способен улучшить эндотелиальную функцию, напрямую воздействуя на систему L-аргинин/NO. В исследованиях небиволол показал способность расслаб-

лять прежде сократившиеся сосуды [40]. Данный вазодилатирующий эффект контролируется нитро-L-аргинином, который способен ингибировать продукцию NO [19].

По данным одного из исследований, инфузия небивола в брахиальную артерию здоровых добровольцев приводила к вазодилатации и увеличению тока крови по предплечью, в то время как атенолол такого действия не оказывал [10]. Вазодилатирующий эффект значительно снижался при введении N-монометил-L-аргинина (L-NMMA), и данное ингибирование нивелировалось L-аргинином – субстратом для выработки NO. Похожий эффект небивола продемонстрирован в экспериментах при введении препарата в подкожную вену руки [2], а также у пациентов с АГ. Небиволол способен как повышать базальный уровень, так и стимулировать дополнительное высвобождение NO у пациентов с эссенциальной гипертензией [41].

В недавно проведенных исследованиях у пациентов с кардиологическим синдромом Х небиволол существенно улучшал эндотелиальную функцию, а также результаты нагрузочных тестов по сравнению с метопрололом [37].

Небиволол также обладает антипролиферативными свойствами, что чрезвычайно важно для пациентов с АГ (последней сопутствуют изменения сосудистой структуры). Обнаружено новое важное свойство небивола – протективное воздействие на оксидативный стресс путем уменьшения концентрации реактивных форм кислорода и супероксидного аниона, что доказано на культуре эндотелиальных клеток, подвергавшихся оксидативному стрессу [1].

Итак, проведенные исследования подтверждают, что небиволол является высокоселективным β_1 -адреноблокатором, обладающим к тому же дополнительной вазодилатирующей активностью, чем он отличается от других β -адреноблокаторов. Комбинация свойств β_1 -адреноблокатора и NO-опосредованного вазодилататора небивола приводит к широкому спектру положительных воздействий на метаболический профиль и жесткость сосудов. Данные свойства могут быть весьма значимыми при лечении пациентов с АГ. К тому же доказаны антиоксидантные и эндотелийпротективные свойства, а также благоприятное воздействие на углеводный и липидный метаболизм, что отличает небиволол от других β_1 -адреноблокаторов без вазодилатирующих свойств и может благоприятно влиять на растяжимость сосудов. Ввиду того, что эндотелиальная дисфункция и жесткость сосудов играют важную роль на ранних стадиях атеросклеротического процесса и ассоциированы с плохим исходом и высокой смертностью независимо от АД, способность небивола к увеличению выброса эндотелийопосредованного NO может положительно сказаться на результатах лечения пациентов с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

USE OF NEBIVOLOL IN DIFFERENT TYPES OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

V. Volkov, Candidate of Medical Sciences;

*Yu. Dotsenko*², Candidate of Medical Sciences

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education; ²A.L. Myasnikov Russian Cardiology Research and Production Complex

Nebivolol combines the properties of a β_1 -adrenoblocker and a vasodilator. It is effective in reducing the incidence of cardiovascular events and mortality rates in elderly patients with heart failure irrespective of baseline ejection fraction and in improving endothelial performance, which is necessary to normalize hemodynamics and to lower aortic pressure. This improves the course of hypertensive disease.

Key words: nebigolol, hypertension, heart failure, β -adrenoblocker, nitric oxide, vascular rigidity.

*Все описанные в статье результаты исследований были получены при использовании оригинального небивола Берлин-Хеми/Менарини.

БЕРЕМЕННОСТЬ НА ФОНЕ ЭПИЛЕПСИИ

А. Якунина, кандидат медицинских наук,

Самарский государственный медицинский университет

E-mail: ayakunina@bk.ru

Анализ течения и исхода беременности у 231 женщины с эпилепсией с учетом клинической формы заболевания, частоты припадков и проводимой противозипилептической терапии позволил заключить, что активное наблюдение эпилептологом в период беременности оптимизирует прогноз рождения здорового ребенка и способствует благоприятному течению эпилепсии у самой матери.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность.

Взгляд на проблему вступления в брак больных эпилепсией и рождения у них потомства за последние столетия претерпел кардинальные изменения. Если конец XIX – начало XX века ознаменовались принятием законов, лимитирующих вступление в брак и рождение детей у пациентов с указанной патологией, то с середины (и особенно в конце) прошлого столетия медицинская общественность встала на защиту интересов больных эпилепсией, создавая им условия для полноценной жизни.

С каждым годом растет количество беременностей у женщин с эпилепсией [3], что может быть обусловлено увеличением частоты ремиссий на фоне применения новых противозипилептических препаратов (ПЭП) и уменьшением стигматизации больных. Несомненно, ведение беременности у женщины с эпилепсией является серьезной медицинской проблемой, которая требует ответственных, а порой неординарных решений врачей многих специальностей: невролога-эпилептолога, акушера-гинеколога, врача-генетика, педиатра и ряда других специалистов.

Целью настоящей работы стали изучение течения беременности и родов у женщин с эпилепсией и выработка рекомендаций по оптимальному ведению женщин в этот период.

Были изучены течение беременности, родов и послеродового периода у 231 женщины, дебют эпилепсии у которых предшествовал беременности либо приходился на период беременности. Обследованные наблюдались в Самарском областном противозипилептическом центре в 2004–2010 гг. Были проанализированы противозипилептическая терапия, проводившаяся в период беременности, и течение эпилепсии в этот период на основании карт наблюдения в противозипилептическом центре.

Большинство пациенток (134 – 58,0%) страдали фокальной эпилепсией, при этом височная форма диагностирована у 77 (57,9%) женщин, лобная – у 19 (14,0%), затылочная – у 2 (1,4%), теменная – у 2 (1,4%); у 24 (25,3%) пациенток локализация эпилептического фокуса уточнена не была. Симптоматическая эпилепсия выявлена в 32 (23,5%) случаях, остальные формы расценены как криптогенные. Среди генерализованной эпилепсии (97 пациенток) преобладали идиопатические формы: юношеская миоклоническая эпилепсия,