

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Методические рекомендации

Москва 2004

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

«Согласовано»

Председатель Ученого  
медицинского совета  
Департамента  
Здравоохранения

---

Л.Г.Костомарова

«\_\_» «\_\_\_\_\_»

«Утверждаю»

Председатель  
Департамента  
здравоохранения

---

А.П.Сельцовский

«\_\_» «\_\_\_\_\_»

МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Методические рекомендации

Москва 2004

Учреждение-разработчик: кафедра клинической фармакологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ)

Составители:

профессор А.Л. Верткин

профессор О.Н.Ткачева

доцент А.В. Тополянский

доцент О.Б. Талибов

диссертанты

Рецензент:

Зав. кафедрой клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

Академик РАМН Кукес В.Г.

Предназначение: для кардиологов, терапевтов и семейных врачей.

Данный документ является собственностью Департамента Правительства Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Современную кардиологию невозможно себе представить без  $\beta$ -адреноблокаторов. При отсутствии противопоказаний они показаны всем больным ишемической болезнью сердца, как эффективные антиангинальные средства, препараты, снижающие риск развития инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии, а в случае развившегося инфаркта – уменьшающие зону некроза и риск фибрилляции желудочков и предупреждающие внезапную смерть после перенесенного инфаркта миокарда.

$\beta$ -адреноблокаторы высоко эффективны при сердечной недостаточности, особенно в случае тахикардии с ЧСС более 80 уд/мин, низкой фракции выброса. Согласно результатам мета-анализа, проведенного Heidenreich P.A. et al., (1997), применение бета-адреноблокаторов позволяет снизить летальность и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности примерно на 38%.

$\beta$ -адреноблокаторы являются также препаратами первого выбора при артериальной гипертензии, они уменьшают частоту развития инсультов на 42%, обладают высокой антиаритмической активностью нарушениях сердечного ритма (наджелудочковой тахикардии, тахисистолической форме мерцания предсердий, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии), синдроме «длинного QT». Бета-адреноблокаторы эффективно используются при вегетативных кризах (панических атак); тиреотоксикозе, гипертрофической кардиомиопатии, расслаивающей аневризме аорты, пролапсе митрального клапана, профилактики мигрени, эссенциальном треморе, лечении абстинентного синдрома при наркомании и алкоголизме.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

$\beta$ -адреноблокаторы блокируют  $\beta$ -адренорецепторы, расположенные в различных органах. Различают 2 основных вида  $\beta$ -адренорецепторов (табл. 1). Первые расположены в сердце и островковой части поджелудочной железы, вторые – в стенках артерий, легких, мочевом пузыре, матке.

Эффекты стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов заключаются в учащении синусового ритма, улучшении внутрисердечной проводимости, повышении возбудимости миокарда, усилении сокращений сердечной мышцы (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты). Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов. Способность блокировать влияние медиаторов на бета-адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ определяет

фармакодинамику бета-адреноблокаторов – их отрицательное ино-, батмо, дромо- и хронотропное действие, антиангинальный, гипотензивный и антиаритмический эффекты.

Влияние на  $\beta_2$ -адренорецепторы обуславливает значительную часть побочных эффектов и противопоказаний к их применению (в частности, бронхоспазм, сужение периферических сосудов и увеличение общего периферического сопротивления).

Таблица 1. Эффекты стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов

Тип адренорецептора	Локализация	Результат стимуляции
$\beta_1$ -рецепторы	синусовый узел  миокард коронарные артерии атриовентрикулярный (АВ) узел пучек и ножки Гиса печень, скелетные мышцы	повышение возбудимости, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) увеличение силы сокращений расширение увеличение проводимости  повышение автоматизма увеличение гликогенеза
$\beta_2$ -рецепторы	артериолы, артерии, вены мускулатура бронхов матка беременной женщины островки Лангерганса ( $\beta$ -кл) жировая ткань	релаксация расслабление ослабление и прекращение сокращений повышение секреции инсулина  увеличение липолиза
$\beta_1$ и $\beta_2$ -рецепторы	юктагломерулярный аппарат почек (ЮГА)	увеличение высвобождения ренина

### КЛАССИФИКАЦИЯ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Принципы классификации  $\beta$ -адреноблокаторов основаны на нескольких свойствах: кардиоселективность, внутренняя симпатомиметическая активность, наличие вазодилатирующих свойств, продолжительность действия. Также они отличаются по липо- и гидрофильности.

К неселективным  $\beta$ -адреноблокаторам относят окспренолол, альпренолол, пропранолол, пиндолол, соталол, тимолол, надолол и другие. Кардиоселективные (бисопролол, атенолол, бетаксол, эсмолол, метопролол, практолол, ацебутолол) в меньшей степени оказывают воздействие на другие органы (в том числе на матку). Это позволяет уменьшить частоту побочных эффектов и в какой-то степени расширить применение этих  $\beta$ -адреноблокаторов при сопутствующей патологии. Следует помнить, что

понятие кардиоселективности относительно - она проявляется только при применении малых доз указанных препаратов. В средних и высоких дозах селективные  $\beta$ -адреноблокаторы так же, как и неселективные, блокируют  $\beta$ -адренорецепторы, расположенные в других органах. Вместе с тем,  $\beta_1$ -адреноблокаторы меньше влияют на периферические сосуды (симптом холодных рук и ног), бронхи, и не вызывают гипогликемию (стимуляция глюконеогенеза в печени идет через  $\beta_2$ -адренорецепторы) (5,4). К  $\alpha$ - $\beta$ -адреноблокаторам относят лабеталол, а формула  $\beta_1\alpha$ -адреноблокатора пока находится только в стадии поиска.

Некоторые из  $\beta$ -адреноблокаторов обладают внутренней симпатомиметической активностью (ВСМА), т.е. вместо антагонистической они обладают частичной агонистической активностью, за счет чего некоторые эффекты классических  $\beta$ -адреноблокаторов ослабевают. К таким  $\beta$ -адреноблокаторам относят ацебутолол, карведилол, лабетолол, окспренолол, пенбутолол и пиндолол. В кардиологии  $\beta$ -блокаторы с ВСМА ушли в прошлое, так как они не обладают благоприятным влиянием на прогноз у больных с ишемической болезнью сердца.

$\beta$ -адреноблокаторы классифицируются также по длительности действия: длительного действия (надолол, атенолол, бетаксол, бисопролол), сверхкороткого действия (эсмолол).

Таблица 2. Классификация  $\beta$ -адреноблокаторов (M.R.Bristow, 1998).

Поколение	Свойства	Типичный представитель
1 поколение	неселективные: $\beta_1/\beta_2=1$	пропранолол, тимолол
2 поколение	кардиоселективные: $\beta_1/\beta_2=10$	метопролол, атенолол, бисопролол
3 поколение: $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами	неселективные селективные	бусиндолол, карведилол небиволол
4 поколение	$\beta$ -адреноблокатор для НК	нет

Наконец, выделяют  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (некардиоселективные: бусиндолол, лабетолол, пиндолол; кардиоселективные: карведилол, небиволол, целипролол). Механизм вазодилатирующего эффекта у различных препаратов различен: например, у лабетолола оно опосредовано блокадой альфа-рецепторов сосудов (33). В последние годы интерес практических врачей привлек именно небиволол, отличающийся, помимо высокой селективности, способностью вызывать вазодилатацию за счет модулирующего влияния на выделение окиси азота эндотелием

сосудов. Последняя особенность препарата представляется настолько важной, что некоторые авторы предлагают считать небиволол бета-адреноблокатором третьего поколения (табл. 2).

### ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ НЕБИВОЛОЛА

Согласно результатам исследований *in vitro* сила связывания небиволола с  $\beta$ -1 адренорецепторами превосходит силу связывания с  $\beta$ -2 адренорецепторами почти в 290 раз (Cleophas T.J., 1998). По этому показателю препарат опережает другие представители группы  $\beta$ -адреноблокаторов (табл. 3). Это способствует меньшему риску развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией  $\beta$ 2-адренорецепторов (бронхоспазма, вазоконстрикции и т.д.).

Таблица 3. Сравнительные показатели кардиоселективности некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов.

Препарат	Коэффициент селективности (отношение силы связывания с бета1-адренорецепторами к силе связывания с $\beta$ 2-адренорецепторами)
Небиволол	288
Атенолол	15
Метопролол	25
Бисопролол	26
Пропранолол	1,9

Эти данные нашли свое подтверждение в клинических исследованиях. Так, Nuttall S.L. и соавт. (2003) оценили способность трех различных  $\beta$ -адреноблокаторов (атенолола, бисопролола и небиволола) блокировать эффекты тебуталина, вызывающего учащение сердечного ритма, повышение систолического артериального давления, падение уровня калия, повышение уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови. Судя по влиянию на гемодинамику и биохимические показатели у 24 здоровых добровольцев, атенолол в дозе 100 мг в сутки обладает наибольшей  $\beta$ 2-блокирующей активностью, небиволол в дозе 5 мг в сутки – наименьшей, а бисопролол в дозе 10 мг в сутки и атенолол в дозе 50 мг в сутки заняли промежуточное положение.

Помимо высокой кардиоселективности, небиволол выгодно отличается от других  $\beta$ -адреноблокаторов способностью вызывать вазодилатацию за счет модулирующего влияния (рис. 1) на высвобождение окиси азота (NO) эндотелием сосудов (Gao Y. et al., 1991, Cockcroft J.R. et al., 1995).

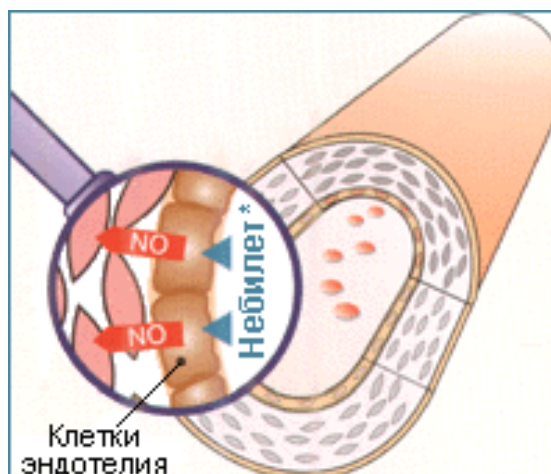


Рис. 1. Невилет модулирует синтез эндогенной окиси азота клетками эндотелия.

Окись азота, помимо вазодилатирующего эффекта, обладает антиагрегантным и антиатеросклеротическим действием, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и таким образом предотвращает сосудистое ремоделирование (табл. 4). Соответственно, повышение синтеза окиси азота под влиянием небиволаола обуславливает ангиопротективное действие путем нормализации базального тонуса кровеносных сосудов, антиагрегантного, антипролиферативного и антиоксидантного влияния,

Таблица 4. Клиническое значение воздействия окиси азота на различные ткани организма (экспериментальные данные, по Moncada S. et al., 1991, Scott-Burden T., Vanhoutte P.M., 1994, Vanhoutte P.M., 1991).

Эффекты окиси азота	(Возможное) значение
Релаксация гладкой мускулатуры	Вазодилатация, снижение периферического сопротивления
Ингибирование активации тромбоцитов	Антитромботическое действие
Ингибирование адгезии и инфильтрации моноцитов	Антиатеросклеротическое действие
Ингибирование пролиферации гладкой мускулатуры	Антиатеросклеротическое действие, ингибирование сосудистого ремоделирования

Как и другие  $\beta$ -адреноблокаторы, небиволаол препятствует ишемическому повреждению кардиомиоцитов, обладая при этом дополнительным механизмом посредством окиси азота, вызывающей дилатацию коронарных артерий. В то же время, за счет вазодилатирующих свойств небиволаол снижает общее периферическое сопротивление (что особенно важно для пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий), уменьшает пред- и постнагрузку; улучшает сократительную способность миокарда, увеличивая ударный, минутный объемы и фракцию выброса.



Таким образом, как и другие бета-адреноблокаторов, небиволол обладает кардиопротективным действием, но, в отличие от них, не оказывает отрицательного инотропного действия.

### ФАРМАКОКИНЕТИКА В-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Особенности фармакокинетики наиболее часто применяемых В-адреноблокаторов, во многом определяющие их особенности, представлены в табл. 5.

Таблица 5.. Особенности фармакокинетики некоторых бета-адреноблокаторов.

Препарат	Биодоступность (%)	Липофильность	Период полувыведения
Небиволол	96% у «медленных» метаболитов, 12% - у «быстрых»	+++	10-11 ч
Атенолол	40-60	-	3-6 ч
Метопролол	40-50	+	3-6 ч
Бисопролол	90	++	10-12 ч
Пропранол	20-30	+++	3-5 ч

Фармакокинетика небиволола изучалась у здоровых добровольцев, больных артериальной гипертензией различного возраста, а также у лиц с почечной недостаточностью (Van Peer et al., 1991). Являясь высоколипофильным препаратом, небиволол после приема внутрь хорошо всасывается, прием пищи не влияет на его всасывание. Биодоступность препарата зависит от выраженности пресистемного метаболизма в печени, предопределенного генетически. У «медленных» метаболитов биодоступность составляет 96%, у «быстрых» - только 12%. В то же время, гидроксиметаболиты небиволола также обладают фармакологической активностью, так что значимого различия фармакологических эффектов препарата в зависимости от метаболитов нет (Van Peer A. et al., 1991).

Максимальная концентрация небиволола достигается в крови через 0,5-2 ч после его приема, период полувыведения препарата составляет 10-11 ч, а период полувыведения метаболитов – 20 ч, что позволяет применять препарат один раз в сутки. Небиволол имеет сбалансированное выделение: 38% принятого препарата выводится почками в виде неактивных метаболитов, 48% - кишечником. При повторных приемах концентрация препарата и его фармакодинамические эффекты усиливаются вследствие кумуляции и образования длительно действующих метаболитов.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Гипотензивное действие большинства  $\beta$ -адреноблокаторов наступает позже антиаритмического и антиангинального и требует более высоких доз. Эффект препаратов проявляется через несколько дней с достижением своего максимума спустя недели. Гипотензивный эффект одинаково выражен в положении стоя и лежа, то есть  $\beta$ -блокаторы не вызывают ортостатической гипотензии. Гипотензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов обусловлено, главным образом уменьшением частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие), сердечного выброса, секреции и концентрации ренина в плазме; перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и сино-каротидного синуса; угнетающим действием на ЦНС и влиянием на сосудодвигательные центры (свойство липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов). Дополнительное гипотензивное действие небиволола обеспечивается еще и его вазодилатирующими свойствами, обусловленными модулирующим влиянием на высвобождение окиси азота.

В 65 исследованиях, включавших 2874 пациента небиволол в качестве монотерапии оказался эффективен в 70% случаев. Его эффективность в различных дозах (от 0,5 до 30 мг в сутки) при артериальной гипертензии оценена в ряде исследований, включавших более 1000 пациентов. Показано дозозависимое действие препарата (Van Nueten L. et al., 1994); оптимальное гипотензивное действие наблюдалось при использовании препарата в дозе 5 мг в сутки (при увеличении дозы до 10 мг в сутки значительного увеличения эффекта не отмечалось). После приема первой дозы существенное гипотензивное действие наблюдается в период от 2 до 8 ч, при этом постуральной гипертензии не отмечено. Полный эффект развивается у большинства пациентов через 2 недели (Nan Nueten L. et al., 1994). При длительном (в течении 3 лет) наблюдении ослабления гипотензивного действия небиволола отмечено не было.

Для оценки выраженности и продолжительности гипотензивного действия пролонгированных препаратов Управление США по контролю за лекарствами и продуктами (FDA) предложило в 1988-1990 гг. использовать коэффициент «конечный:пиковый» (trough:peak, T/P), т.е. соотношение между наименьшим снижением систолического или диастолического давления в конце междозового интервала и максимальным его снижением на высоте эффекта препарата. Оптимальной представляется гипотензивная терапия, при которой отсутствуют значительные колебания АД в течении суток, т.е. этот коэффициент должен стремиться к единице, или 100%. По рекомендациям FDA коэффициент «конечный:пиковый» должен быть не менее 50%, т.е. современные гипотензивные средства должны обеспечивать снижение АД через 24 ч после приема не

менее чем на 50% от снижения показателей в период максимального гипотензивного действия. Для небиволола этот коэффициент составляет около 90%, что позволяет обеспечить эффективный контроль АД между приемами препарата; невысокие колебания АД способствуют уменьшению повреждения сосудистой стенки, а следовательно, улучшить прогноз заболевания (рис.2).

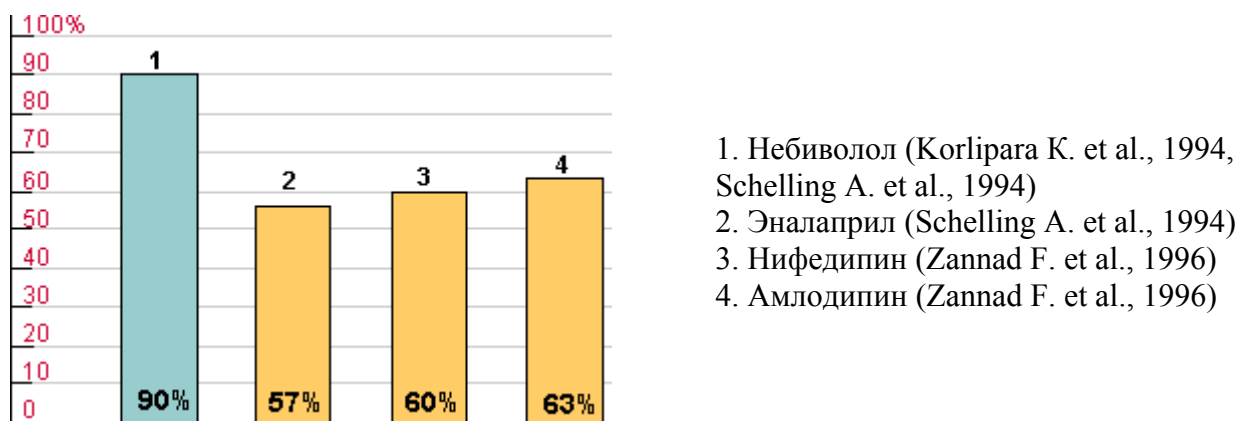


Рис. 2. Небиволол: индекс "конечный:пиковый" (trough-to-peak ratio).

По данным амбулаторного суточного АД-мониторирования, небиволол в однократной дозе 5 мг статистически значимо снижает уровень систолического и диастолического АД в течение 24 ч, сохраняя нормальный циркадный ритм, т.е. негативного влияния на суточные колебания АД не отмечено (Kaihlani P.M. et al., 1992, Oldenbroek C. Et al., 1994, Lacourciere Y et al., 1994, Chalmers J.P. et al., 1994).

Небиволол в качестве монотерапии оказался эффективен (т.е. снизил диастолическое АД до уровня ниже 90 мм рт.ст. или более чем на 10 мм рт.ст.) у 63,9% пациентов через 2 недели от начала лечения, у 71,3% через 4 недели и у 76,5% через 3 месяца (Nan Nueten L. et al., 1994). Эффективность препарата не зависит от возраста пациента, массы тела, наличия или отсутствия сахарного диабета, гипертрофии левого желудочка, курения или приема алкоголя.

По данным ряда исследований (табл. 6), гипотензивное действие небиволола, по крайней мере, не уступает действию других гипотензивных средств – β-адреноблокаторов (атенолола, метопролола), ингибиторов АПФ (эналаприла), антагонистов кальция (нифедипина). Так, например, Камр О. et al. (2003) провели сравнительную оценку влияния небиволола (5 мг/сут однократно) и атенолола (100 мг/сут однократно) на уровень АД, ЧСС, систолическую и диастолическую функции левого желудочка у 25 пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией. Оба препарата в одинаковой степени снижали уровень артериального давления, однако небиволол, в отличие от

атенолола, практически не влиял на ЧСС. Динамика ударного объема, сердечного индекса, периферического сосудистого сопротивления, фракции выброса при приеме небиволола была более благоприятной, в то время как атенолол вызывал снижение сердечного выброса и фракции выброса, а также увеличение периферического сопротивления.

Таблица 6. Эффективность небиволола при артериальной гипертензии по сравнению с другими гипотензивными средствами.

Авторы	Препараты и дозы	N	Длительность лечения	Снижение САД/снижение ДАД (мм рт.ст)
Van Nueten L. et al., 1998	Небиволол (5 мг/сут)	119	4 нед	16/12
	Атенолол (50 мг/сут)	121		17/11
	Плацебо	124		6/4,5
Uhlir O., Van Nueten L., 1993	Небиволол (5 мг/сут)	73	12 нед	20/17
	Метопролол (200 мг/сут)	67		15/16
Lacourciere Y., 1994	Небиволол (2,5 -10 мг/сут)	14	8 нед	13/9/11,7
	Лизиноприл (10-40 мг/сут)	15		17,8/9,9
Van Nueten et al., 1998	Небиволол (5 мг/сут)	211	12 нед	13,3/11,7
	Нифедипин-ретард (40 мг/сут)	209		15/11,2
Van Nueten L. et al., 1997	Небиволол (5 мг/сут)	208	12 нед	15/11,2
	Эналаприл (10 мг/сут)	211		12/9,9

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Антиишемическое β-адреноблокаторов обусловлено прежде всего снижением потребности миокарда в кислороде за счет влияния на β<sub>1</sub>-адренорецепторы и уменьшения частоты сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие) и их силы (отрицательное инотропное действие). Кроме того, β-адреноблокаторы могут улучшать перфузию миокарда за счет: 1) уменьшения диастолического давления в левом желудочке и, соответственно, увеличения градиента давления, обуславливающего коронарную перфузию во время диастолы; 2) удлинения диастолы (отрицательное хронотропное действие).

Небиволол, как и другие β-адреноблокаторы, обладает антиишемическим действием, снижая потребность миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений. Кроме того, будучи вазодилататором, небиволол снижает пред- и постнагрузку на миокард. Наконец, определенную роль может играть способность препарата индуцировать эндотелийзависимую релаксацию коронарных артерий (Gao Y. et

al., 1991). При этом, в отличие от других бета-адреноблокаторов, небиволол не снижает сократительную способность миокарда.

Оптимальный антиангинальный эффект при минимальных нежелательных явлениях отмечен при использовании препарата в дозе 5 мг в сутки (Ulvenstam G., 1991). При проведении нагрузочной пробы у больных стенокардией напряжения через 4 и через 8 ч после приема небиволола отмечено стабильное увеличение времени до развития ангинозного приступа и до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ (Cherchi A. et al., 1991). Антиангинальная и антишеемическая активность небиволола по меньшей мере не уступает эффективности атенолола и метопролола (Ruf G. et al., 1994/ Vojacek J., 1994).

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

При сердечной недостаточности применение  $\beta$ -адреноблокаторов позволяет нивелировать отрицательные воздействия гиперактивации симато-адреналовой системы, ведущее к дисфункции и гибели кардиомиоцитов, хронической тахикардии и ухудшению гемодинамики, снижению плотности и аффинности бета-адренорецепторов, гипертрофии миокарда, провоцирующей ишемию миокарда и нарушения сердечного ритма (Мареев В.Ю., 1999). Доказана эффективность применения трех бета-адреноблокаторов при сердечной недостаточности – бисопролола (исследование CIBIS), метопролола (MDS study) и карведилола (US Carvedilol HF Study). В то же время, уникальный механизм действия небиволола позволяет предполагать его высокую эффективность при сердечной недостаточности. Препарат не только обладает кардиопротективным действием (снижает тонус симпатической нервной системы, обладает антигипоксическим действием на кардиомиоциты), стабилизирует ритм сердца (повышает порог фибрилляции желудочков и вариабельность сердечного ритма, снижает частоту сердечных сокращений), но и способствует гемодинамической разгрузке миокарда, расширяя артерии и вены, а также улучшает сократимость миокарда, повышая сердечный выброс.

В литературе имеются первые результаты клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности применения небиволола при застойной сердечной недостаточности. Так, по данным Wisenbaugh T. et al. (1993), на фоне трехмесячной терапии небивололом у 24 пациентов с дилатационной кардиопатией и ЗСН II-III ФК по NYHA отмечено статистически значимое снижение ЧСС и увеличение фракции выброса, снижение общего периферического сопротивления и конечного диастолического давления, уменьшение массы левого желудочка, улучшение диастолической функции миокарда (рис. 3). Сходные результаты получили Wolf S.C, et al. (2003), проведшие двойное-слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное

исследование, включавшее 12 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса 13-39%, получавших в дополнение к стандартной терапии небиволол в дозе 2,5-5 мг в сутки или плацебо в течение 3 месяцев. Помимо хорошей переносимости препарата отмечено увеличение под его влиянием фракции выброса (в среднем с 29,8 до 41,2%).

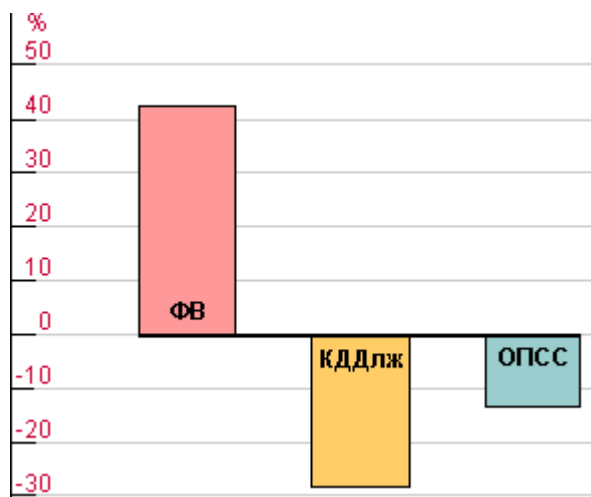


Рис. 3. Влияние трехмесячного лечения небивололом на параметры внутрисердечной и системной гемодинамики при сердечной недостаточности. ФВ - фракция выброса, КДДЛж - конечно-диастолическое давление левого желудочка, ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление (Wisnbaugh T. et al., 1993).

### ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИВОЛОЛА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.

У больных сахарным диабетом небиволол не влияет на уровень гликозилированного гемоглобина и глюкозы крови, снижает уровень триглицеридов, тормозит развитие ангиопатии и атеросклероза, расширяет сосуды и улучшает тканевой кровоток. Применение небиволола у больных сахарным диабетом II типа и мягкой артериальной гипертензией позволяет достигнуть рекомендуемого уровня АД у подавляющего большинства пациентов, при этом декомпенсации углеводного обмена или нарастания уровня холестерина и триглицеридов не отмечено (Дедов И.И и соавт., 2002, Fogari R. et al. 1997). Таим образом, применение препарата целесообразно у больных метаболическим синдромом X (при сочетании артериальной гипертензии, нарушенной толерантности к глюкозе и ожирения). В то же время, как и другие препараты этой группы, небиволол может маскировать признаки гипогликемии.

### ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИВОЛОЛА ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ.

Под эректильной дисфункцией (ЭД) понимают неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности. По

современным представлениям, эрекция является сложным нейро-сосудистым явлением, в происхождении которого играют роль сексуальная стимуляция, высвобождение оксида азота и накопление цГМФ в кавернозной ткани, что ведет к расслаблению гладкомышечных клеток, обратный процесс регулируется фосфодиэстеразой 5-го типа (ФДЭ-5). При эректильной дисфункции отмечается дефицит цГМФ, обусловленный различными патогенетическими факторами, и его разрушение ФДЭ5 приводит к недостаточной эрекции или отсутствию таковой. В основе ЭД в большинстве случаев лежат сосудистые нарушения; по данным Roth A. и соавт. (2003), частота ЭД среди больных АГ составляет 46%. Предполагают, что ЭД может служить маркером сердечно-сосудистых заболеваний, а по степени ее тяжести можно судить о прогрессировании ишемической болезни сердца (Greenstein A. et al., 1997, Kirby M. et al., 2001, Solomon H. et al., 2003).

С другой стороны, возникновение ЭД часто связывают с приемом гипотензивных средств, особенно – тиазидных диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов (Fogari R, Zoppi A., 2002; Mickley H., 2002; Ralph D., McNicholas T., 2000). Ко D.T. и соавт. (2002) провели метаанализ и оценили безопасность применения  $\beta$ -адреноблокаторов при артериальной гипертензии и ИБС. В метаанализ были включены результаты 15 исследований (более 35 000 пациентов). Показано, что применение препаратов этой группы связано с небольшим, но статистически значимым риском возникновения сексуальной дисфункции (1 дополнительный случай на каждые 199 пациентов, получавших лечение  $\beta$ -адреноблокаторами в течение года). Бета-адреноблокаторы первых поколений чаще вызывают ЭД, чем современные препараты, и их способность вызывать ЭД не зависит от степени липофильности.

Небиволол, будучи высоко селективным препаратом и обладая вазодилатирующим действием, по крайней мере не вызывает ЭД. Есть и теоритическое обоснование этого: в кавернозной ткани недавно идентифицированы  $\beta_3$ -адренорецепторы, стимуляция которых приводит к опосредованной цГМФ вазодилатации (Cirino G. et al., 2003). Блокированием этих рецепторов может объясняться способность большинства бета-адреноблокаторов (особенно, неселективных) вызывать ЭД. В то же время, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что опосредованное окисью азота вазодилатирующее действие небиволола, по крайней мере отчасти, обусловлено его агонизмом к  $\beta_3$ -адренорецепторам (de Groot A.A. et al., 2003). Этим может объясняться отсутствие у этого препарата негативного влияния на сексуальную функцию мужчин (Van Nueten L. et al., 1994).

Темой, заслуживающей отдельного рассмотрения, является взаимодействие небиволола с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), применяемыми для лечения ЭД. Ингибиторы ФДЭ5 усиливают релаксирующий эффект оксида азота путем ингибирования ФДЭ-5 и повышения концентрации цГМФ при сексуальном возбуждении, увеличивают таким образом приток крови к пещеристому телу и способствует возникновению и поддержанию физиологической эрекции. Небиелет, также влияющий на выделение окиси азота, теоретически способен взаимодействовать с ингибиторами ФДЭ5, снижая сосудистый тонус. Взаимодействие небиволола и ингибитора ФДЭ5 тадалафила у 20 пациентов с АГ и ЭД оценено нами в слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Изучались колебания АД и частота наступления ортостатической гипотензии. После 5-дневного «отмывочного» периода, во время которого пациенты не получали никакой гипотензивной терапии, начиналось лечение небивололом в дозе 5 мг 1 раз в сутки. На 12-й день пациенты рандомизировались в параллельные группы – в первой осуществлялся однократный прием 20 мг тадалафила, во второй плацебо. Затем, на 21 сутки, осуществлялся перекрест – пациенты, ранее получавшие тадалафил, получали плацебо и наоборот. АД в положениях сидя и стоя регистрировалось до приема тадалафила/плацебо, затем через 1, 2, 3, 6, 8, 12, 24, 36 и 48 ч. Критерием ортостатической гипотензии считали снижение САД более чем на 20% и/или ДАД более чем на 10% в положении стоя. Через 7 дней после начала лечения небивололом было отмечен значимый гипотензивный эффект – снижение АД со  $160,7 \pm 11,0 / 96,7 \pm 5,9$  до  $149,1 \pm 11,1 / 90,7 \pm 7,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,02$ ). При этом после приема тадалафила усиления гипотензивного эффекта не отмечалось, АД было сопоставимо с давлением у пациентов, получивших плацебо. Ортостатической гипотензии и каких-либо неблагоприятных эффектов отмечено также не было. Таким образом, согласно полученным данным, сочетание небиволола и тадалафила представляется безопасным и хорошо переносимым.

#### ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИВОЛОЛА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Для коррекции повышенного АД у беременных традиционно используют  $\beta$ -адреноблокаторы. С целью оценить влияние небиволола на уровень АД, эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов (ЭЗВД), частоту развития гестоза мы обследовали 15 женщин в возрасте 20-40 лет со сроком беременности 6-30 недель (10 беременных с эссенциальной АГ и 5 беременных с гестационной АГ). В качестве гипотензивных препаратов использовали небиволол 2,5-5 мг/сут (8 женщин) или атенолол 25-50 мг/сут (10 женщин). Всем беременным до и после 4-недельного курса гипотензивной терапии выполняли стандартное клиническое и лабораторно-диагностическое обследование



матери и плода, АД-мониторирование и пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии для оценки ЭЗВД.

Гипотензивные эффекты атенолола и небиволола были сопоставимы. Среднее САД при приеме атенолола уменьшилось с 156 мм.рт.ст. до 122 мм.рт.ст., ДАД - с 100 мм.рт.ст. до 79 мм.рт.ст. Под влиянием небиволола среднее САД уменьшилось с 155 мм.рт.ст. до 121 мм.рт.ст. ( $p>0,01$ ), ДАД - с 121 мм.рт.ст. до 78 мм.рт.ст ( $p>0,01$ ). В группе женщин, принимавших атенолол ЭЗВД не изменилась (7,1 % до и 7,0% через 4 недели после начала терапии), а небиволол увеличивал прирост диаметра плечевой артерии с 7,3% до 10,5% ( $p<0,05$ ). Преэклампсия в III триместре развилась у 6 женщин, у которых при динамическом наблюдении была зарегистрирована отрицательная динамика ЭЗВД плечевой артерии (5 женщин принимали атенолол, 1 женщина принимала небиволол). Таким образом, небиволол при АГ беременных эффективно снижает АД, корригирует дисфункцию эндотелия и предупреждает развитие преэклампсии.

#### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нежелательные явления были оценены у 932 пациентов, получавших терапию небивололом, из них у 419 больных – в сравнении с плацебо (Van Nueten L. et al., 1994). В целом, частота побочных эффектов небиволола оказалась сравнимой с плацебо. С частотой более 1% встречались головная боль, головокружение, усталость (слабость), парестезия (ощущение "мурашек" на коже), тошнота, диарея или запор (табл. 7). Другие нежелательные явления встречались реже, а таких побочных эффектов как синдром Рейно, похолодание конечностей, грубые нарушения сознания (психозы, галлюцинации) вообще не зарегистрировано. Препарат не вызывает ортостатическую гипотензию, не подавляет инотропную функцию левого желудочка, не влияет или повышает толерантность к физической нагрузке, не снижает почечный кровоток при нормальной и нарушенной функции почек. Сексуальные расстройства возникали с частотой, не отличающейся от плацебо. Будучи метаболически нейтральным препаратом, небиволол значительно не влияет на уровень глюкозы, чувствительность к инсулину, содержание в крови электролитов, холестерина и его фракций.

Таблица 7. Нежелательные явления на фоне терапии небивололом в сравнении с плацебо.

	Небиволол (n=932)	Плацебо (n=387)
Головная боль	6	11
Головокружение	4,8	2,3
Слабость	4,3	2,3

Парестезии	2,6	0,3
Тошнота	1,9	2,1
Запоры	1,7	1,3
Диспноэ	1,2	2,1
Диарея	1,2	0,8
Расстройства сна	0,7	0,8
Диспепсия	1	0,8
Брадикардия	0,7	0
Депрессия	0,5	0,3
Кошмары	0,2	0,2
Кожная сыпь	0,5	0,3
Нарушения зрения	0,5	0,3
Рвота	0,5	0,3
Бронхоспазм (при астме)	0,5	0
Метеоризм	0,2	0,3
AV-блокада	0,2	0
Импотенция	0,2	0
Артериальная гипотензия	0,2	0

Бета-адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме; с большой осторожностью селективные препараты иногда применяют при хроническом бронхите. В ряде исследований показано минимальное влияние небиволола на проходимость дыхательных путей. Так, согласно данным Gould S.E. et al. (1989), проводивших пробу с сальбутамолом, влияние препарата в дозе 5 мг на бронхиальную проходимость здоровых добровольцев сравнимо с действием плацебо, тогда как применение атенолола и пропранолола ухудшает ее вдвое. По данным Matthys H. et al. (2001), применение небиволола в дозе 5 мг в сутки достоверно снижало уровень АД и ЧСС, но не влияло на бронхиальную проходимость у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НЕБИВОЛОЛА

Противопоказаниями к применению небиволола служат гиперчувствительность к препарату, печеночная недостаточность, беременность и лактация. Как и другие бета-адреноблокаторы, небиволол противопоказан при кардиогенном шоке, артериальной гипотензии, брадикардии с частотой сердечных сокращений < 50 ударов в 1 мин, синдроме слабости синусового узла, AV-блокаде II-III стадии, бронхиальной астме, тяжелых нарушениях периферического кровообращения. С особой осторожностью препарат используют при AV-блокаде I степени, нарушениях периферического кровообращения, стенокардии Принцметала, псориазе (риск обострения заболевания и развития анафилактических реакций), гипертиреозе (маскируется тахикардия), диабете (маскирование симптомов гипогликемии), при склонности к аллергии (возможно усиление

реакции на пыльцу и др. аллергены), а также у пациентов старше 75 лет (со сравнительно малой частотой сердечных сокращений).

## <sup>1</sup>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка для взрослых составляет 1 таблетка (5 мг) небилета в день. Препарат желательно принимать в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Выраженное гипотензивное действие развивается через 1-2 недели лечения (в некоторых случаях, оптимальное действие достигается к 4 неделе). Антигипертензивный эффект усиливается при комбинации небилета 5 мг с гидрохлортиазидом в дозе 12,5-25 мг (Lacourciere Y. et al., 1994). При сопутствующей ИБС прекращать терапию необходимо постепенно - в течение 1-2 нед.

У больных, страдающих почечной недостаточностью рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки с возможным увеличением до 5 мг; при печеночной недостаточности применение небилета противопоказано.

У больных старше 65 лет рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. Работ по изучению эффективности и безопасности применения препарата у детей не имеется, поэтому не рекомендуется назначение небилета детям.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Бондаренко И.З., Соляник Ю.А., Александров А.А. Небиволол и дислипидемия у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2001, №1.
2. Bristow M.R., Roden R.L., Lowes B.D., Gilbert E.M., Eichhorn E.J. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. Clin. Cardiol. 1998 Dec;21(12 Suppl 1):I3-13. Review. Erratum in: Clin Cardiol 1999; 22(3):followi.
3. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of Nebivolol in stable angina of effort. Drug Invest 1991; 3:Suppl 1:86-98.
4. Cleophas Ton J. Experimental evidence of selective antagonistic action of Nebivolol on  $\alpha_1$ -adrenergic receptors. J. Clin. Med. 1998; II: 1-8.
5. Cockcroft J.R., Chowenczyk P.H., Brett S.E. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for L-arginine/ NO-dependent mechanism. J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 1995; 274:1067-1071.
6. de Groot A.A., Mathy M.J., van Zwieten P.A., Peters S.L. Involvement of the  $\beta_3$  adrenoceptor in neбиволол-induced vasorelaxation in the rat aorta. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003; 42(2):232-6.
7. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P, Preti P, Van Nueten L, Vertommen C. Comparative effects of neбиволол and atenolol on blood pressure and

---

<sup>1</sup> Распоряжением правительства Российской Федерации от 20 марта 2003 г. N 357-р небиволол включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств

- insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens.* 1997; 11(11):753-7.
8. Gao Y. et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:964-969.
  9. Gould S.E. et al. Effect of Nebivolol on lung function in normal subjects: a comparison with atenolol and propranolol. JRF Clinical Research Report on 67555. 1989.
  10. Heidenreich P.A., Lee T.T., Massie B.M. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30(1):27-34.
  11. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S., Sedrakyan A., Curtis J.P., Krumholz H.M. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*; 2002; 288(3):351-357.
  12. Korlipara K. et al.: Nebivolol versus Nifedipine in the treatment of essential hypertension. Multicenter, International ebivolol trial. JRF Clinical Research Report on NEB-INT-5. 1994
  13. Lacourciere Y. et al. A double-blind crossover comparison of Nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension. *Am. J. Therapeutics* 1994; 1:74-80.
  14. Lacourciere Y. et al. Multicentre clinical evaluation of antihypertensive efficacy and safety of the combination of Nebivolol and hydrochlorothiazide: HANS. JRF Clinical Res. Report on NEB-CAN-3. 1994.
  15. Matthys H., Giebelhaus V., von Fallois J. [Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation--also for patients with obstructive lung diseases?] *Z. Kardiol.* 2001; 90(10):760-5.
  16. Moncada S., Higgs E.A. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur. J. Clin. Invest.* 1991; 21(4):361-74.
  17. Nuttall S.L., Routledge H.C., Kendall M.J. A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2003; 28(3):179-86.
  18. Oldenbroek C. et al.: The effect of Nebivolol (0,5-1, 2,5, 5 and 10 mg) in the treatment of essential hypertension. A double-blind, randomized comparison with placebo in an international dosefinding trial. JRF Clinical Research Report on NEB-INT-1. 1994.
  19. Ruf G. et al. Determination of the antiischemic activity of Nebivolol in comparison with atenolol. *IntJCardiol* 1994; 43:279-285.
  20. Schelling A. et al.: Nebivolol versus Enalapril in the treatment of essential hypertension. Multicenter International Nebivolol trail. JRF Clinical Research Report on NEB-INT-3. 1994.
  21. Scott-Burden T., Vanhoutte P.M. Regulation of smooth muscle cell growth by endothelium-derived factors. *Tex. Heart Inst. J.* 1994; 21(1):91-7
  22. Van Nueten L. et al. Overview of therapeutic efficacy and safety of Nebivolol in the treatment of hypertension. *Clin Res Report on R67555.* 1994.
  23. Van Nueten L., Lacourciere Y., Vyssoulis G. et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am. J. Ther.* 1998; 5(4):237-43.
  24. Van Nueten L., Rishoj Nielsen M., Vertommen C., Dupont A.G., Robertson J.I. Nebivolol versus enalapril in essential hypertension: a long-term double-blind comparative trial. *Acta Clin. Belg.* 1999; 54(1):19-25.
  25. Van Nueten L., Schelling A., Vertommen C., Dupont A.G., Robertson J.I. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11(12):813-9.
  26. Van Nueten L., Taylor F.R., Robertson J.I. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J. Hum. Hypertens.* 1998 Feb;12(2):135-40.

27. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effect of Nebivolol. Jrf Clinical Research Report on R67555. 1955.
28. Van Peer A. et al. Clinical pharmacokinetics of Nebivolol: a review. Drug Invest 1992; Suppl 1:25-30.
29. Vanhoutte P.M., Luscher T.F., Graser T. Endothelium-dependent contractions. Blood Vessels. 1991; 28(1-3):74-83
30. Wisenbaugh T. et al. Long-term (3 month) effects of new/3- blacker (Nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol 1993;21:1094-1
31. Wolf S.C., Buck-Muller N., Gorner S., Risler T., Brehm B.R. [Influence of the beta-blocker nebivolol on left ventricular function in patients with chronic heart failure]. Med Klin. 2003; 98(1):1-6.
32. Zannad F. et al.: Trough-to-peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. Am. J. Hypertension 1996; 9:633-643