

НЕБИВОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

Ю. В. Гаврилов, В. А. Сулимов, В. И. Маколкин

Кафедра факультетской терапии № 1 Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения

Ю. В. Гаврилов, В. А. Сулимов, В. И. Маколкин

Кафедра факультетской терапии № 1, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Цель исследования. Изучение антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. Обследовано 100 больных с ИБС, имевших клиническую картину стабильной стенокардии напряжения и не имевших противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов. После контрольного периода длительностью 5-7 дней, методом случайного распределения 50 больным был назначен небиволол в начальной суточной дозе 5 мг 1 раз в день, а 50 больным - метопролол в начальной суточной дозе 50 мг два раза в день. Длительность лечения составляла 8 недель. Эффективность лечения оценивалась по результатам контрольных проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле, контрольного суточного мониторирования ЭКГ.

Результаты. Невиволол в средней дозе 7,5 мг в сутки, через 56 дней применения, статистически достоверно ($p < 0.05$) увеличивает продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. Антиангинальное и антиишемическое действие небиволола в дозе 7,5 мг 1 раз в сутки достоверно не уступает таковым действиям метопролола в средней дозе 175 мг в сутки. Невиволол достоверно более эффективно по сравнению с метопрололом ($p < 0.05$) уменьшает количество эпизодов «немой» ишемии миокарда.

Заключение. Невиволол является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, безболевого ишемия миокарда, небиволол, метопролол, антиангинальное и антиишемическое действие

РФК 2007; 2:11-15

Nebivolol in treatment of stable exertional angina pectoris

Y.V. Gavrilov, V.A. Sulimov, V.I. Makolkin

Chair of Faculty therapy №1, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

Aim. To evaluate antianginal and antiischemic efficiency of nebivolol in patients with stable angina pectoris.

Material and methods. 100 patients with ischemic heart disease showing stable exertional angina pectoris and having no contraindications to beta-blockers were studied. After 5-7 days of control period 50 randomly selected patients began to take nebivolol in initial dose of 5mg once daily and 50 patients started to take metoprolol in initial dose of 50 mg twice daily. Duration of treatment was 8 weeks. Efficiency of treatment was assessed according to the results of control treadmill assessment and control daily ECG monitoring.

Results. 56-day therapy with nebivolol at a dose of 7.5 mg per day results in increase in duration of treadmill test before angina or ST depression ($p < 0.05$). Antianginal and antiischemic effect of nebivolol 7.5 mg once daily is rather similar with that of metoprolol in average daily dose of 175 mg. Nebivolol compared to metoprolol significantly ($p < 0.05$) more effectively reduces the number of silent myocardial ischemia.

Conclusion. Nebivolol is an efficient antianginal and antiischemic drug for patients with stable exertional angina pectoris.

Key words: stable exertional angina pectoris, silent myocardial ischemia, nebivolol, metoprolol, antianginal and antiischemic action

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:11-15

Основными целями лечения больных ИБС следует признать улучшение прогноза за счет предотвращения инфаркта миокарда и смерти и сведение к минимуму или полное устранение симптомов [1-3]. Медикаментозное лечение (фармакотерапия) и сейчас остается основным методом в достижении этих целей и с успехом может осуществляться у большинства больных со стенокардией.

В настоящее время одними из самых «популярных» и эффективных лекарственных препаратов в кардиологии являются β -адреноблокаторы, которые занимают одно из главных мест в лечении больных со стабильной стенокардией. β -адреноблокаторы обладают антиангинальным и антиишемическим действием, способны улучшить прогноз у больных ИБС, перенесших

инфаркт миокарда. Помимо этого, β -адреноблокаторы продемонстрировали свою эффективность в отношении снижения частоты возникновения эпизодов «немой» ишемии миокарда, наличие которой на протяжении суток считается независимым предиктором неблагоприятного прогноза, а их устранение ассоциируется с положительным влиянием на течение ИБС [4,5].

Появление новых, более эффективных и безопасных препаратов, проведение специальных исследований доказывают перспективность и возможность применения β -адреноблокаторов у пожилых больных, у больных ИБС без перенесенного инфаркта миокарда, при сердечной недостаточности, сахарном диабете [6]. Последние годы ознаменовались появлением ряда новых β -адреноблокаторов, которые обладают не

только собственно β -блокирующими свойствами, но и способностью приводить к вазодилатации. К подобным препаратам относится небиволол, представляющий собой высокоселективный β_1 -адреноблокатор, способный модулировать синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов и вызывающий эндотелийзависимую вазодилатацию [7-12].

Наличие у небиволола уникального комбинированного механизма действия (β -блокирующий эффект и способность к модуляции синтеза NO эндотелием) делает этот препарат чрезвычайно привлекательным для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, стабильной стенокардии напряжения [13, 14].

Целью исследования, проведенного на базе факультетской терапевтической клиники ММА им. И.М.Сеченова, была оценка эффективности и безопасности небиволола в лечении больных со стабильной стенокардией напряжения. Антиангинальная и антиишемическая эффективность небиволола сравнивалась с эффективностью метопролола, селективного β -адреноблокатора, успешно применяющегося при лечении стабильной стенокардии напряжения.

Материал и методы

В исследование было включено 100 человек (75 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 41 до 70 лет (средний возраст составил 56.7 ± 7.9 лет), страдавших стенокардией напряжения I-IV функционального класса по Канадской классификации.

В исследование не включались пациенты, имевшие противопоказания к назначению β -адреноблокаторов (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II или III степени), а также недостаточность кровообращения I-IV ФК по NYHA, фибрилляцию предсердий, клапанные пороки сердца, выраженный бронхообструктивный синдром, тяжелые поражения периферических артерий с синдромом перемежающейся хромоты. Не включались в исследование женщины детородного возраста, пациенты с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда, пациенты старше 70 лет, пациенты, неспособные к выполнению нагрузочного теста.

Всем пациентам до включения в исследование проводилась исходная проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле по модифицированному протоколу Bruce. При положительном результате пробы (типичный ангинозный приступ и/или динамика на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST не менее 0.1 мВ на расстоянии 80 мс от точки j в любом отведении) пациенты включались в исследование и в дальнейшем рандомизировались в одну из 2 групп.

При проведении суточного мониторинга ЭКГ оценивали наличие и выраженность у пациентов эпи-

зодов «немой» ишемии миокарда. Как «немая» ишемия расценивались эпизоды ишемической депрессии сегмента ST не менее 0,1 мВ на расстоянии 80 мс от точки j, продолжительностью не менее 1 мин, которые не сопровождались развитием типичного болевого синдрома, а также развитием эквивалентов стенокардии (дискомфорт, одышка и т. п.). Подсчитывали количество депрессий ST (комплексов QRS с депрессией сегмента ST), носящих болевой характер или характер «немой» ишемии.

Перед началом контрольного периода больным отменялась антиангинальная терапия, за исключением сублингвального приема нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. После контрольного периода в 5-7 дней методом случайного распределения пациенты были распределены на две группы. Одна группа, 50 человек, начала прием небиволола в начальной суточной дозе 5 мг, вторая группа, 50 человек - метопролола в начальной суточной дозе 100 мг. Эффективность лечения оценивалась через 14, 28 и 56 дней, когда всем больным проводились контрольные пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле, суточное мониторирование ЭКГ. Как хороший результат при проведении тредмил-теста расценивался прирост времени нагрузочного теста до появления ангинозных болей и ишемической депрессии сегмента ST через 2 мин и более (критерий эффективности антиангинального препарата, разработанный в отделе профилактической фармакологии ГНИЦ ПМ Росздрава).

Увеличение дозы препаратов (небиволола до 7,5 и 10 мг/сут, а метопролола до 150 и 200 мг/сут) на 14-й и 28-й дни лечения производилось в случае, если при контрольном исследовании переносимость физической нагрузки не возрастала на 2 мин и более, сохранялась высокая частота сердечных сокращений (более 70 ударов в минуту), уровень систолического АД был не менее 100 мм рт. ст., не было проявлений побочных действий препаратов.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы SPSS 10.0 for Windows. Все данные были проверены на нормальность распределения. Дальнейшее сравнение данных проводилось с использованием t-теста для парных выборок (сравнение в группе до и после) и t-теста для непарных выборок (сравнение между двумя группами). Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения средней ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

При оценке результатов серийных тестов с дозированной физической нагрузкой на тредмиле было подсчитано, что средняя доза небиволола, при которой удавалось достигнуть достоверного антиангинального и ан-

Таблица 1. Антиангинальное и антиишемическое действие небиволола по результатам серийных нагрузочных проб на тредмиле

Показатель	Исходные данные	Через 56 дней	Изменение	p
Продолжительность нагрузки до появления загрудинных болей, с	340,5±215,3	488,8±219,2	148,3±76,4	<0,05
Продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST, с	312,4±211,6	456,6±216,4	144,2±78,6	<0,05
Выполненная нагрузка в METS*	4,48±2,69	5,98±3,08	1,50±0,90	<0,05

* Здесь и далее выполненная нагрузка указана в метаболических единицах (METS), которые указывают, во сколько раз при возрастающих нагрузках увеличивается потребление кислорода по сравнению с его потреблением в состоянии покоя.

Таблица 2. Антиангинальное и антиишемическое действие метопролола по результатам серийных нагрузочных проб на тредмиле

Показатель	Исходные данные	Через 56 дней	Изменение	p
Продолжительность нагрузки до появления загрудинных болей, с	345,5±132,9	486,5 ± 129,6	141,0 ± 74,2	<0,05
Продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST, с	316,2±154,6	449,4 ± 166,4	133,2 ± 72,8	<0,05
Выполненная нагрузка в METS	4,39 ± 1,71	5,85 ± 2,64	1,47 ± 1,10	<0,05

Таблица 3. Сравнение антиангинального и антиишемического действия небиволола и метопролола по результатам серийных тестов с нагрузкой на тредмиле

Показатель	Прирост показателей через 56 дней		p
	небиволол	метопролол	
Продолжительность нагрузки до появления загрудинных болей, с	148,3 ± 76,4 (43,6 %)	142,5 ± 68,3 (41,7 %)	> 0,05
Продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST, с	144,2 ± 78,6 (46,2 %)	133,2 ± 72,8 (42,5 %)	> 0,05
Выполненная нагрузка в METS	1,50 ± 0,90 (33,5 %)	1,47 ± 1,10 (33,5 %)	> 0,05

тиишемического эффекта, составила 7,5 мг в сутки, доза метопролола – 175 мг в сутки. На фоне 8 нед. применения небиволола в средней дозе 7,5 мг и метопролола в средней дозе 175 мг в сутки у пациентов отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей переносимости физической нагрузки при проведении теста с дозированной физической нагрузкой на тредмиле. Данные, полученные при оценке результатов применения небиволола в дозе 7,5 мг в сутки, представлены в табл. 1. Разница исходных и контрольных данных статистически значима.

При оценке динамики продолжительности теста с физической нагрузкой на фоне приема метопролола в дозе 175 мг в сутки были получены сходные результаты (табл. 2).

Небиволол в средней суточной дозе 7,5 мг и метопролол в средней суточной дозе 175 мг демонстрируют

сходную антиангинальную (увеличение времени нагрузочного теста до появления болей) и антиишемическую (увеличение времени нагрузочного теста до появления ишемической депрессии сегмента ST) активность, при этом разница между группами статистически не значима ($p > 0,05$). Сравнительные данные по антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола и метопролола представлены в табл. 3.

При комплексной оценке полученных результатов можно сделать вывод, что небиволол в средней суточной дозе 7,5 мг является эффективным препаратом для лечения стабильной стенокардии напряжения. Антиангинальное и антиишемическое действие небиволола в средней дозе 7,5 мг в сутки не уступает подобным эффектам метопролола в средней дозе 175 мг.

Кроме того, всем пациентам в обеих группах проводились исходное и контрольное суточное монито-

Таблица 4. Антиишемическое действие исследуемых препаратов по результатам суточного мониторирования ЭКГ

Показатель	Небиволол			Метопролол		
	исходные данные	контроль через 56 дней	p	исходные данные	контроль через 56 дней	p
Количество депрессий ST, сопр. болями, n	1473±742	675±223	<0,05	1512 ± 854	682 ± 232	<0,05
Количество безболевого депрессий ST, n	1051±707	405±171	<0,05	1008 ± 672	623 ± 191	<0,05

Таблица 5. Сравнение антиишемического действия небиволола и метопролола по результатам суточного мониторирования ЭКГ

Показатель	Небиволол	Метопролол	p
Уменьшение количества депрессий ST, сопровождающихся болями, n	798 ± 384 (53 %)	830 ± 344 (54 %)	> 0,05
Уменьшение количества безболевых депрессий ST, n	646 ± 234 (60 %)	385 ± 207 (38 %)	< 0,05

рирование ЭКГ по Holter. При этом у 30 пациентов (60%) в группе небиволола и у 26 пациентов (52%) в группе метопролола отмечались эпизоды ишемической депрессии миокарда, которые не сопровождались развитием болевого синдрома («немая» ишемия миокарда). «Немая» ишемия миокарда возникала у пациентов как в дневное время, так и в ночные часы, при этом не было отмечено четкой связи с частотой сердечных сокращений и физической нагрузкой.

Оба препарата (небиволол в среднесуточной дозе 7.5 мг, и метопролол в среднесуточной дозе 175 мг) статистически значимо снижали частоту возникновения эпизодов ишемии миокарда через 8 недель применения ($p < 0.05$). Динамика уменьшения количества эпизодов ишемии миокарда (количества депрессий сегмента ST) по результатам суточного мониторирования ЭКГ после 8 нед приема исследуемых препаратов представлена в табл. 4.

Сравнительные данные по двум группам (уменьшение количества депрессий ST при суточном мониторировании ЭКГ через 56 дней приема препаратов) представлены в табл. 5.

Таким образом, на фоне терапии метопрололом в средней суточной дозе 175 мг и небивололом в средней дозе 7,5 мг отмечено снижение частоты возникновения эпизодов ишемии миокарда, которая сопровождается ангинозными болями (на 54 и 53% соответственно); различия между группами были статистически незначимы. Однако небиволол оказался более эффективным в отношении снижения частоты воз-

никновения эпизодов «немой» ишемии (60 против 38% в группе метопролола, $p < 0.05$).

Нам не удалось найти данных по прямым сравнительным исследованиям антиишемического и антиангинального действия небиволола и метопролола. Однако полученные результаты в целом согласуются с данными других исследователей о влиянии небиволола и метопролола на показатели переносимости нагрузки и ЧСС при стабильной стенокардии [9-11, 15].

Интересными и немаловажными представляются результаты влияния небиволола на «немую» ишемию миокарда. Несмотря на большое количество работ, посвященных «немой» ишемии миокарда, в настоящее время механизмы ее возникновения не до конца понятны. Некоторые авторы считают, что наличие эпизодов «немой» ишемии миокарда свидетельствует о более выраженном поражении коронарного русла.

Более выраженное снижение количества эпизодов «немой» ишемии миокарда на фоне терапии небивололом в рамках данной работы не имеет однозначной трактовки. Нельзя исключить, что полученный результат объясняется наличием у небиволола функции модуляции синтеза NO, благодаря которой препарат может регулировать местную сосудодвигательную функцию эндотелия на уровне коронарного русла. Кроме того, NO приписывается антиагрегантная и антиоксидантная функции [8,9,12], что также могло вносить свой вклад в антиишемическое действие небиволола.

Более выраженное действие небиволола на «немую» ишемию миокарда и сравнимое антиангинальное и антиишемическое действие 2 препаратов позволяет надеяться, что долгосрочная терапия небивололом будет не менее эффективна у больных со стабильной стенокардией напряжения, чем терапия метопрололом.

Заключение

Небиволол в средней дозе 7.5 мг в сутки является эффективным препаратом для лечения стабильной стенокардии напряжения. На фоне терапии небивололом достоверно улучшаются такие показатели переносимости физической нагрузки, как увеличение продолжительности нагрузки до появления ангинозных болей (антиангинальное действие препарата), увеличение продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST (антиишемическое действие пре-

парата), повышение величины выполненной нагрузки. Невиволол уменьшает количество эпизодов «немой» ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией. На фоне приема небиволола достоверно снижается частота приступов стенокардии и уменьшается количество потребляемого нитроглицерина.

Эффективность небиволола в средней дозе 7,5 мг в сутки в отношении прироста переносимости нагрузки, повышения порога ишемии миокарда, снижения частоты ангинозных приступов не уступает таковой при применении метопролола в средней дозе 175 мг в сутки.

Литература

1. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов. РМЖ 2006; 14(20):1402-6.
2. Чазов Е.И. Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца. Тер арх 2000;(9):5-9.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: БИНОМ – СПб.: Невский диалект, 2002.
4. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей. Под редакцией Е. И. Чазова. М.: Медицина. 1992., т. 1.
5. Кондратьев В.В., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты её развития. Механизмы формирования безболевой ишемии миокарда. Кардиология 1997;(2):90-7.
6. Goldstein S. Beta-blocking drugs and coronary heart disease. Cardio-vasc Drugs Ther 1997;11:219-25.
7. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effects of Nebivolol. JRF Clinical Research Report on R67555. January 1995.
8. Cheymol G., Woestenborghs R., Snoeck E., et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:493-8.
9. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of nebivolol in stable angina of effort. Drug Invest 1991;3(Suppl 1):86-98.
10. Ruf G, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. Int J Cardiol 1994;43:279-85.
11. Ulvenstam G. A single blind dose-ranging study of the effect of nebivolol in patients with angina pectoris. Drug Invest 1991;3(Suppl. 1):199-200.
12. Маколкин В.И. Невиволол - представитель нового поколения b-адреноблокаторов. Кардиология 2000;(12):69-71.
13. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваск тер профилактик 2003;2(4):26-30.
14. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал 2001;(3). <http://medi.ru/doc/7710301.htm>
15. Затеищikov Д.А. Метопролол. Применение в кардиологии. Кардиология 1997;(5):92-5.