

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП – НИТРОВАЗОДИЛАТОРА (ИЗОСОРБИДА-5-МОНОНИТРАТ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ) И БЕТА-БЛОКАТОРА С ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ (НЕБИВОЛОЛ) – У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

С.Ю. Марцевич¹, Н.П. Кутишенко¹, В.А. Егоров^{1*}, А.В. Загребельный¹, А.А. Серажим², Ю.В. Лукина¹, Н.А. Дмитриева¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Городская поликлиника №93. 127015, Москва, Бутырская ул., 65

Сравнительное исследование эффективности и переносимости антиангинальных препаратов различных групп — нитроvasодилатора (изосорбида-5-мононитрат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) — у больных со стабильной стенокардией

С.Ю. Марцевич¹, Н.П. Кутишенко¹, В.А. Егоров^{1*}, А.В. Загребельный¹, А.А. Серажим², Ю.В. Лукина¹, Н.А. Дмитриева¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Городская поликлиника №93. 127015, Москва, Бутырская ул., 65

Цель. Сравнить эффективность и переносимость двух препаратов — вазодилатора (изосорбида-5-мононитрат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) — у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование были включены 19 больных ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия). Они попеременно получали небиволол 5 мг/сут или изосорбида-5-мононитрат 50 мг/сут. Эффективность препаратов оценивали по динамике клинических проявлений, количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвально приеме нитроглицерина, а также по динамике продолжительности нагрузочных проб на тредмиле.

Результаты. У больных, получавших изосорбида-5-мононитрат, в покое отмечали достоверное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) относительно плацебо на всех этапах исследования. В группе больных, получавших небиволол, ЧСС достоверно снижалась через 2 ч после приема препарата как после однократного приема, так и после 30 дней лечения ($p < 0,001$). Через 2 ч после однократного приема как изосорбид-5-мононитрата ($454,3 \pm 37,1$ против $310,6 \pm 13,3$ с; $p < 0,001$), так и небиволола ($428,6 \pm 33,3$ против $310,6 \pm 13,3$ с; $p < 0,01$) продолжительность физической нагрузки на тредмиле относительно плацебо достоверно возрастала. Изосорбида-5-мононитрат 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.

Заключение. Небиволол в дозе 5 мг/сут не уступает по эффективности пролонгированному препарату изосорбида-5-мононитрату в дозе 50 мг/сут, достоверно снижает ЧСС, значительно реже вызывает головную боль и другие побочные эффекты.

Ключевые слова: бета-адреноблокатор, изосорбида-5-мононитрат, антиангинальная эффективность, ишемическая болезнь сердца, проба с физической нагрузкой, побочные эффекты. РФК 2011;7(5):555-560

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 (nebivolol) — in patients with stable angina

S.Yu. Martsevich¹, N.P. Kutishenko¹, V.A. Egorov^{1*}, A.V. Zagrebel'nyy¹, A.A. Serazhim², Yu.V. Lukina¹, N.A. Dmitrieva¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² City polyclinic №93. Butyrskaya str. 65, Moscow, 127015 Russia

Aim. To compare the efficacy and safety of the slow-release isosorbide-5-mononitrate and of the nebivolol in patients with stable angina.

Material and Methods. Patients ($n=19$) with ischemic heart disease (stable angina) were enrolled into randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. They alternatively received nebivolol 5 mg QD or slow-release isosorbide-5-mononitrate 50 mg QD. The drug efficacy was assessed by changes in symptoms, angina attack number, sublingual nitroglycerin need, and treadmill test duration.

Results. Patients treated with isosorbide-5-mononitrate shown significant increase in heart rate (HR) at rest in all time check-points in comparison with patients receiving placebo. HR significantly decreased 2 hours after nebivolol intake both single one and after 30 days of treatment ($p < 0,001$). Duration of treadmill exercise significantly increased (vs placebo) 2 hours after a single intake of both isosorbide-5-mononitrate (454.3 ± 37.1 vs 310.6 ± 13.3 s; $p < 0,001$) and nebivolol (428.6 ± 33.3 vs 310.6 ± 13.3 s; $p < 0,01$). In one month of treatment isosorbide-5-mononitrate and nebivolol reduced a number of angina episodes vs placebo (5.6 ± 2.1 and 4.3 ± 1.4 , respectively, vs 8.6 ± 2.4 episodes per month; $p < 0,05$), the need for nitroglycerin (5.5 ± 2.6 and 3.1 ± 1.2 , respectively, vs 6.7 ± 2.2 sublingual tablets/month; $p > 0,05$). No significant differences of these indicators were found between studied drugs.

Conclusion. Nebivolol 5 mg daily is not inferior to slow-release isosorbide-5-mononitrate 50 mg daily in antianginal efficacy, significantly reduces HR, and much less causes headache and other side effects.

Key words: beta-blocker, isosorbide-5-mononitrate, antianginal efficacy, ischemic heart disease, exercise tolerance test, side effects.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):555-560

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vegorov@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории того же отдела

Егоров Вадим Анатольевич — н.с. того же отдела

Загребельный Александр Васильевич — к.м.н., н.с.

Серажим Анна Аркадиевна — к.м.н, врач-терапевт Городской поликлиники № 93 г. Москвы

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна — к.м.н., н.с. того же отдела

Основной целью лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией является улучшение прогноза жизни за счет предотвращения инфаркта миокарда и смерти, а также сведение к минимуму или полное устранение симптомов заболевания [1-3]. Получившие широкое распространение во всем мире методы реваскуляризации миокарда — операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — до недавнего времени считались одними из самых эффективных методов лечения ИБС, повсеместное применение которых ограничивалось лишь относительно высокой стоимостью вмешательств. Однако, по данным исследования ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study), опубликованного ещё в 1997 г., у 43% больных после реваскуляризации миокарда в течение первого года вновь появляются признаки преходящей ишемии миокарда [4]. Недавно опубликованные результаты исследований COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) и STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) однозначно указывают на то, что операции ЧКВ и АКШ в целом не имеют преимуществ перед современной медикаментозной терапией (СМТ) по влиянию на прогноз жизни больных со стабильной стенокардией [5,6]. Авторы исследования COURAGE делают вывод, что совместное применение ЧКВ и СМТ, примененной в исследовании, достоверно влияет только на частоту возникновения приступов стенокардии в первые три года после вмешательства, и указывают на высокую антиангинальную эффективность применения изолированной СМТ, отмечая, что различие между группами по «статусу свободы от стенокардии» полностью исчезает через 5 лет [5].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, считается необходимым использовать АКШ и ЧКВ при хронической ИБС лишь в строго отобранных случаях, а медикаментозная терапия рассматривается как основное средство улучшения прогноза заболевания и снятия его симптомов. В рекомендациях выделяют три основных группы антиангинальных препаратов (рекомендация класса I), использующихся для предупреждения приступов стенокардии у больных ИБС, к которым относятся бета-адреноблокаторы (БАБ), пролонгированные антагонисты кальция и нитраты [7]. В реальной клинической практике при лечении стабильной стенокардии кардиологи наиболее часто используют сочетание БАБ и длительно действующих нитратов. Так, по данным недавно выполненного исследования Euro Heart Survey, БАБ и нитраты применялись в такой ситуации в 67% и 61% случаев, а частота применения антагонистов кальция была только 27% [8]. Такое положение отчасти может быть объяснено тем, что многие больные со стабильной стенокардией имеют ту или иную степень выраженности хронической сер-

дечной недостаточности (ХСН), в этой ситуации использование БАБ и нитратов считается наиболее обоснованным, поскольку препараты обеих групп могут уменьшать выраженность стенокардии и оказывают положительные гемодинамические и клинические эффекты при систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [9–13]. Также некоторые авторы склонны объяснять широкое применение нитратов их доказанной высокой эффективностью относительного уменьшения симптомов заболевания [14]. Однако в целом антиангинальная эффективность нитратов при стабильной стенокардии напряжения сопоставима с эффективностью других групп антиангинальных препаратов (антагонистов кальция, БАБ) [15].

Относительно недавно появились БАБ третьего поколения, обладающие не только собственно бета-адреноблокирующими свойствами, но и вазодилатирующим эффектом. Это высокоселективные БАБ, способные модулировать синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов и вызывать эндотелий-зависимую вазодилатацию [16-22]. Этот механизм действия имеет определенное сходство с таковым у нитратов, поэтому представляет интерес сравнить эффективность этих БАБ и нитратов, а также оценить, характерны ли для них такие нежелательные действия нитратов, как возникновение головной боли и развитие привыкания к ним.

Целью исследования, проведенного в отделе профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, было сравнить эффективность и переносимость двух препаратов — вазодилататора (изосорбид-5-мононитрат пролонгированного действия) и БАБ с вазодилатирующим действием (небиволол) — у больных со стабильной стенокардией.

Материал и методы

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование отвечало требованиям правил GCP (Good Clinical Practice) и соответствовало «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 19 мужчин с доказанной ИБС (стабильная стенокардия 2-3 функционального класса [ФК] по классификации Канадской ассоциации кардиологов). Диагноз ИБС подтверждался либо данными проведенной коронароангиографии ($n=18$; наличие стеноза на 75% или более, по крайней мере в одной коронарной артерии), либо задокументированным инфарктом миокарда в анамнезе ($n=12$), либо и тем и другим ($n=12$).

Критерии не включения: нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда давностью менее 3 мес; сложные нарушения ритма и проводимости; сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA); артериальная гипертензия, требующая регулярного приёма антигипертензивных препаратов; почечная и печёночная недостаточность в стадии декомпенсации; пороки сердца; дыхательная недостаточность; наличие серьёзных сопутствующих заболеваний; плохая воспроизводимость проб с физической нагрузкой (ФН); плохая переносимость нитратов (по данным анамнеза).

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 средней интенсивности) 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) и хорошей её воспроизводимости пациенты включались в исследование и в дальнейшем рандомизировались по группам.

При каждой нагрузочной пробе регистрировались следующие показатели: T_1 — общая продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии интенсивностью 1 балл; T_{ST} — общая продолжительность нагрузки до возникновения на ЭКГ депрессии сегмента ST не менее 0,1 мВ на расстоянии 80 мс от точки j в любом отведении; T_2 — общая продолжительность нагрузки до развития приступа стенокардии средней интенсивности 2 балла.

В исследовании использованы препараты небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп) 5 мг и изосорбида-5-мононитрат (Эфокс лонг, Шварц Фарма Продукционс ГмбХ) 50 мг.

Всем больным за 7-10 дн до начала исследования (контрольный период) отменялись все антиангинальные препараты за исключением аспирина и сублингвального приема нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. В этот период пациентам назначалось плацебо и дважды проводились нагрузочные тесты на тредмиле: через 24 ч после приема плацебо (в 10:00) и через 2 ч (в 12:30) после очередного приема плацебо. Воспроизводимость проб с физическими нагрузками у каждого пациента оценивалась сравнением этих 2-х нагрузок. Нагрузки считались воспроизводимыми, если разница продолжительности нагрузок на тредмиле, выполненных в период плацебо, не превышала 1 мин. После контрольного периода методом случайной рандомизации больные были распределены на две группы. Первая группа сначала принимала изосорбида-5-мононитрат в течение 1 мес, затем небиволол в течение 1 мес. Вторая группа сначала принимала небиволол, затем изосорбида-5-мононитрат. Препараты назначались по

1 таб утром (в 10:00). Коррекция дозы препаратов в процессе исследования не проводилась. Между двумя курсами терапии проводилась отмена препаратов на 7-10 дн, в течение которых больным назначалось плацебо.

В начале и в конце каждого курса терапии больным проводились нагрузочные пробы на тредмиле: через 2 ч после приема препарата (с 12:00 до 12:30) и в 10:00 следующего дня (через 24 ч после последнего приема препарата). Перед проведением всех нагрузочных тестов пациентам измерялось АД и ЧСС в положении сидя, а также регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в покое. В эти же дни больные заполняли анкеты на наличие головной боли на фоне приема препаратов. В конце каждого курса терапии пациенты сдавали дневники, в которых регистрировались частота приступов стенокардии и прием таблеток нитроглицерина.

Эффективность выбранных доз исследуемых препаратов оценивали по динамике клинических проявлений, количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина, а также по динамике продолжительности нагрузочных проб на тредмиле. Доза препарата считалась эффективной, если через 2 ч после приема препарата продолжительность нагрузочной пробы увеличивалась более чем на 20% по сравнению с нагрузкой, проведенной после приема плацебо, если продолжительность нагрузочной пробы увеличивалась на 120 сек и более, доза считалась высокоэффективной.

На каждом визите исследователь фиксировал распределение исследуемых препаратов и производил подсчет возвращенного препарата. Приверженность лечению определялась по формуле: Количество принятых таблеток/количество дней лечения $\times$ 100%.

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами. Все данные были проверены на нормальность распределения. Дальнейшее сравнение результатов 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 уровне $p < 0,05$. Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения средней ($M \pm m$).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $60,8 \pm 1,7$ г. Большинство пациентов ($n=16$) имели стенокардию 2 ФК, а 3 пациента — 3 ФК. Длительность заболевания составила от 2 до 20 лет (в среднем $8,7 \pm 1,1$ г.).

Исследование полностью завершили 17 больных, два пациента выбыли из исследования на фоне приема небиволола, не явившись на последний визит по причинам, не связанным с приёмом исследуемых препаратов.

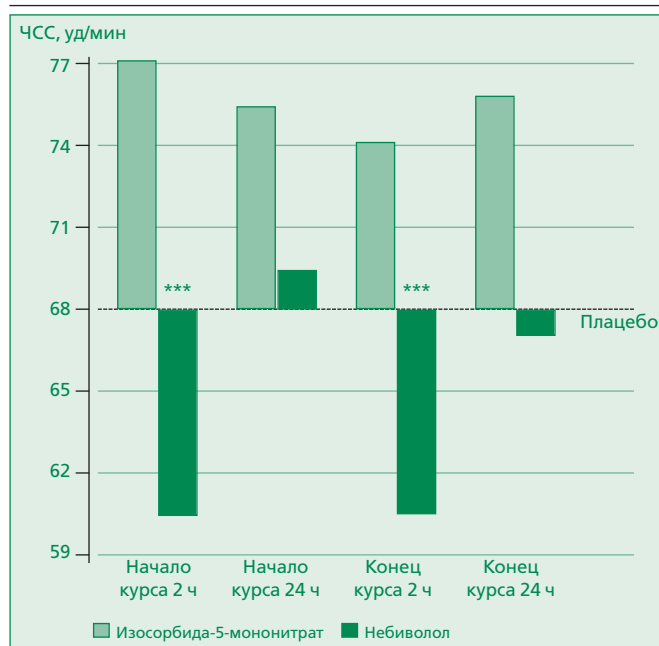


Рисунок 1. ЧСС в разные периоды исследования относительно плацебо

***- $p < 0,001$ (по сравнению с противоположной группой).

Приверженность лечению оставалась в предусмотренных протоколом рамках: $>75\%$ но $<115\%$, ни один пациент не выбыл из исследования по данному критерию.

Применение плацебо не оказывало достоверного влияния на продолжительность физической нагрузки на тредмиле. Применяемые препараты не оказывали достоверного влияния на уровень АД.

У больных, получавших изосорбида-5-мононитрат, в покое отмечалось достоверное увеличение ЧСС относительно плацебо на всех этапах исследования. В группе больных, получавших небиволол, ЧСС достоверно снижалась через 2 ч после приема препарата как после однократного приёма, так и после 30 дн лечения

($p < 0,001$) (рис. 1).

Через 2 ч после однократного приема как изосорбида-5-мононитрата, так и небиволола продолжительность физической нагрузки на тредмиле относительно плацебо достоверно возрастала. Этот прирост был несколько более выражен после приема изосорбид-5-мононитрата, чем после приема небиволола, однако различия между препаратами не были статистически значимыми. Через 24 ч после однократного приема изосорбида-5-мононитрата и небиволола статистически значимых различий продолжительности физической нагрузки на тредмиле относительно плацебо также зарегистрировано не было.

В обеих группах через 1 мес регулярного лечения через 24 ч после приема очередной дозы препарата продолжительность нагрузки не отличалась от таковой на фоне применения плацебо. В каждой из групп продолжительность физической нагрузки на тредмиле через 2 ч после очередного приема препарата достоверно не отличалась от таковой после однократного приема.

Небиволол в суточной дозе 5 мг и изосорбида-5-мононитрат в суточной дозе 50 мг демонстрировали сходную антиангинальную (увеличение времени нагрузочного теста до появления более средней интенсивности — T2) и антиишемическую (увеличение времени нагрузочного теста до появления ишемической депрессии сегмента ST — Tst) эффективность, при этом разница между группами не достигала статистически значимых величин ($p > 0,05$). Сравнительные данные по антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола и изосорбида-5-мононитрата представлены в табл. 1.

Эффективность выбранных доз изосорбида-5-мононитрата (50 мг/сут) и небиволола (5мг/сут) зарегистрирована, соответственно, у 78,9% и 52,9% па-

Таблица 1. Продолжительность проб с физической нагрузкой в различные периоды исследования

Время	Плацебо		Изосорбида-5-мононитрат				Небиволол			
			Начало курса		Конец курса		Начало курса		Конец курса	
	24 ч	2 ч	24 ч	2 ч	24 ч	2 ч	24 ч	2 ч	24 ч	2 ч
T _{ST} , сек	310,6±15,9	310,6±13,3	338,2±30,0	454,3±37,1***	369,7±27,9*	521,7±33,4***	372,2±31,5	428,6±33,3**	389,5±35,9	438,2±36,2**
T ₂ , сек	367±26,9	341,8±15,7	378,1±25,1	497,4±29,0***	391,3±25,7	544,4±28,7***	401,7±27,1	454,9±30,0***	420,3±30,7	459,4±33,3**

достоверность различий * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с плацебо

Таблица 2. Течение стенокардии на фоне приема исследуемых препаратов

Параметр	Плацебо	Изосорбида-5-мононитрат		Небиволол	
		Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса
Приступы	8,6±2,4	5,1±1,8	5,6±2,1*	7,0±1,9	4,3±1,4*
НТГ	6,7±2,2	2,9±1	5,5±2,6	5,4±2,0	3,1±1,2

достоверность различий * - $p < 0,05$ по сравнению с плацебо. Приступы — количество приступов за 1 мес; НТГ — потребность в нитроглицерине (таб/мес)

Таблица 3. Частота различных побочных эффектов в разные периоды исследования

Побочный эффект	Плацебо	Изосорбида-5-мононитрат		Небиволол	
		Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса
Головная боль	0	3	9	0	1
Гипотония	0	1	0	0	0
Головокружение	0	1	0	0	0
Сердцебиение	0	0	1	0	0
Слабость	0	1	2	2	2
Всего	0	6	12	2	3

циентов в начале лечения, через мес регулярного приема эффективность доз составила 84,2% и 52,9%, соответственно.

Анализ клинического эффекта по количеству приступов стенокардии и принятых таблеток нитроглицерина показал, что оба исследованных препарата достоверно снижали количество приступов стенокардии через 1 мес лечения ($p < 0,05$), потребность в нитроглицерине также снижалась, однако это снижение не достигло статистически значимых величин, при этом достоверных различий по этим показателям между исследованными препаратами выявлено не было (табл. 2).

Побочные эффекты были зарегистрированы в обеих группах, однако их частота и выраженность значительно отличались. Так, в группе пациентов, получавших в течение 1 мес изосорбида-5-мононитрат, было зарегистрировано 12 случаев побочных эффектов, в группе, получавшей небиволол, таких эпизодов было зарегистрировано 3 (табл. 3). Частота возникновения средней и тяжелой головной боли в группе пациентов, получавших изосорбида-5-мононитрат, была значительно выше, чем в группе, принимавшей небиволол, при этом возникавшая на фоне небиволола головная боль оценивалась пациентом как слабая.

При анализе в группах пациентов, где назначенная терапия вызывала прирост продолжительности физической нагрузки относительно плацебо на 20% и более, выбранные дозы были высокоэффективны при однократном приеме и в конце лечения у 86,6% и 93,3% больных, получавших изосорбида-5-мононитрат, и, соответственно, у 88,8% и 66,6% пациентов в группе небиволола. Анализ клинического эффекта по количеству принятых таблеток нитроглицерина в тех же группах пациентов показал, что небиволол, назначенный в минимально эффективной дозе, достоверно ($p < 0,05$) снижал потребность в приеме нитроглицерина.

Обсуждение

Исследование было проведено на однородной группе больных с доказанной ИБС с помощью рандо-

мизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного метода, что позволило получить достоверные данные, максимально исключив влияние субъективных факторов. Исследование продемонстрировало сопоставимый по выраженности антиангинальный эффект небиволола (Небилет®) и нитрата пролонгированного действия (Эфокс лонг).

На момент планирования исследования нам не удалось найти данных по прямым сравнительным исследованиям эффективности и переносимости изосорбида-5-мононитрата и небиволола, поэтому выбор разовых доз сравниваемых препаратов был произведен в соответствии с инструкциями производителей и имевшимся собственным опытом [23]. Очевидно, что использованная доза небиволола (5 мг) вызывала клинически значимые антиангинальный и антиишемический эффекты только в половине случаев, однако полученные результаты в целом согласуются с данными других исследователей о влиянии небиволола на показатели переносимости физической нагрузки при стабильной стенокардии [18–20]. В частности указывается, что средняя доза небиволола, при которой удаётся достигнуть достоверного антиангинального и антиишемического эффектов, составляет 7,5 мг/сут [24]. Учитывая хорошую переносимость небиволола, зарегистрированную в нашем исследовании, в дальнейшем можно смело рекомендовать его назначение в больших дозах, рассчитывая при этом получить и более выраженный антиангинальный эффект.

Важно, что небиволол (в отличие от изосорбида-5-мононитрата) вызывал отчетливое снижение ЧСС, что весьма существенно при длительной терапии, т.к. повышение ЧСС в настоящее время рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор [25].

Необходимо подчеркнуть, что переносимость небиволола была значительно лучше переносимости изосорбида-5-мононитрата и что этот препарат, несмотря на наличие вазодилатирующих свойств, практически лишен способности вызывать головную боль, часто заставляющую прекращать терапию нитратами.

Заключение

Проведенное исследование показало, что небиволол является эффективным препаратом для лечения стабильной стенокардии напряжения. На фоне терапии небивололом достоверно улучшаются показатели переносимости физической нагрузки. Эффективность небиволола в дозе 5 мг/сут в отношении

прироста физической нагрузки, снижения частоты ангинозных приступов не уступает таковой при применении пролонгированного изосорбида-5-мононитрата в дозе 50 мг/сут. При приеме небиволола значительно реже возникают побочные эффекты, особенно такой характерный для нитроглицерина, как головная боль.

Литература

1. Treatment of stable angina. The recommendations of a special commission of the European Society of Cardiology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2006;14(20):1402-6. Russian (Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов. *Русский медицинский журнал* 2006;14(20):1402-6).
2. Chazov El. Problems in the treatment of patients with ischemic heart disease. *Ter Arkh.* 2000;72(9):5-9. Russian (Чазов Е.И. Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2000;(9):5-9).
3. Metelitsa V.I. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs. Moscow: MIA; 2005. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА; 2005).
4. Davies R.F., Goldberg A.D., Forman S. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997; 95: 2037-2043.
5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
6. Velazquez E., Lee K., Deja M. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-1616.
7. Fox K., Garcia M.A., Ardissino 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.
8. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L. et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005;26:996-1010.
9. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
12. Elkayam U., Johnson J.V., Shatan A. et al. Intermittent large dose nitrates added to standard therapy, improves left ventricular function and exercise capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:188A.
13. Sussex B.A., Campbell N.R., Raju M.K., McKay D.W. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:229-234.
14. Darius H. Role of nitrates for the therapy of coronary artery disease patients in the years beyond 2000. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34 Suppl 2:S15-20.
15. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2003;41:159-168.
16. Van Nueten L., Walgraave H. Pharmacodynamic effects of Nebivolol. *JRF Clinical Research Report on R67555.* January 1995.
17. 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.
18. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of nebivolol in stable angina of effort. *Drug Invest* 1991;3(Suppl 1):86-98.
19. Ruf G., Trenk D., Jahnchen E., Roskamm H. Determination of the antiischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. *Int J Cardiol* 1994;43:279-85.
20. 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.
21. Makolkin V.I. Nebivolol - a new generation of beta-blockers. *Kardiologiya* 2000;(12):69-71. Russian (Маколкин В.И. Небиволол — представитель нового поколения б-адреноблокаторов. *Кардиология* 2000;(12):69-71).
22. Munzel T., Gori T. Nebivolol. The somewhat-different β -adrenergic receptor blocker. *JACC* 2009;54:1491-9.
23. Martsevich S.Iu., Semenova Iu.E., Alimova E.V. et al. Selection of therapy with nitrates in patients with stable effort angina: results of comparative study of common isosorbide dinitrate and long acting preparation of isosorbide-5-mononitrate. *Kardiologiya.* 2005;45(11):42-5. Russian (Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э., Алимова Е.В. и др. Выбор терапии нитратами у больных со стенокардией напряжения: сравнительное исследование обычных таблеток изосорбид динитрата и препарата изосорбида-5-мононитрата пролонгированного действия. *Кардиология* 2005;45(11):42-45).
24. Gavrilov Y.V., Sulimov V.A., Makolkin V.I. Nebivolol in treatment of stable exertional angina pectoris. *Rational Pharmacother Card* 2007; 2:11-15. Russian (Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения. *РФК* 2007; 2:11-15).
25. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):817-821.

Поступила 06.10.2011

Принята в печать 10.10.2011