

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОМОЩЬЮ НЕБИЛЕТА

Лойфман В.М., Островский А.Б., Жирнова З.П., Хорук Л.Г.

Краевая клиническая больница №1 - Дальмедцентр, кафедра терапии УПО и С Дальневосточного государственного медицинского университета, поликлиника Медкрайстрой

Резюме

Небилет - препарат нового поколения группы β -блокаторов, обладающий сверхвысокой селективностью и способностью к стимуляции выработки оксида азота (NO) в сосудистом эндотелии. Была оценена эффективность и безопасность монотерапии небилетом у 20 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, которые в течение 8 недель получали препарат в дозе 5 мг/сут.

У большинства больных достигнут устойчивый гипотензивный эффект, уровень среднесуточного САД снизился со 144 ± 3 мм.рт.ст. до 133 ± 3 мм.рт.ст., а среднесуточного ДАД - с 89 ± 2 мм.рт.ст. до 80 ± 2 мм.рт.ст. Выявлено заметное снижение (на 80%) общей продолжительности болевой и безболевой ишемии миокарда на фоне лечения небилетом. Не обнаружено свойственного для других β -блокаторов угнетения сократительной способности миокарда. В то же время, отмечено положительное влияние на процессы ремоделирования в сердце. Значимых побочных реакций в период приема небилета зарегистрировано не было.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, гемодинамика, ишемическая болезнь сердца

Бета-блокаторы много лет с успехом применяются в кардиологической практике при лечении ИБС, артериальной гипертензии и нарушениях сердечного ритма, а в последние годы включаются в схемы терапии хронической сердечной недостаточности. Однако, за счет тотальной β -адреноблокады, прием традиционных β -блокаторов приводит к развитию неблагоприятных эффектов, в том числе - гемодинамических. Назрела необходимость в поиске нового поколения препаратов этой группы, которые, с одной стороны, обладали бы высокой кардиоселективностью, с другой - благоприятно влияли на сосудистый тонус.

Созданный недавно препарат НЕБИВОЛОЛ отвечает всем этим требованиям. Его особенностью является суперселективность (индекс селективности 288), в десятки раз превышающая аналогичный показатель других β -блокаторов, и совершенно уникальное свойство модулировать образование эндотелием оксида азота (NO) [1,2]. Сосудистый эндотелий в настоящее время признается мощным секреторирующим органом. Он во многом определяет кардиоваскулярный гомеостаз, контролируя сосудистый тонус через высвобождение вазодилирующих и вазоконстрикторных факторов, и модулирует сократительную активность гладкомышечного элемента [3]. Дисфункция эндотелия вносит огромный вклад в патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз, стенокардия Х, сахарный диабет и т.д.). Доказано, что его нормальное функционирование во многом определяется системой оксида азота (NO), который синтезируется эндотелием в ответ на раздражение хеморецепторного аппарата сосудов. Среди основных свойств молекулы NO - антиагрегантный и антиоксидантный эффекты, артерио- и венодилатация, торможение пролиферации гладкомышечных клеток [4]. За работы по изучению физиологической роли NO группе ученых в 1998 году была присуждена Нобелевская премия в области медицины.

Учитывая совершенно новые свойства НЕБИВОЛОЛА, не присущие другим β -блокаторам, было чрезвычайно интересно оценить его антигипертензивную и антиишемическую активность, а также влияние на гемодинамику.

Материал и методы

В ходе открытого несравнительного контролируемого исследования 20 больных обоего пола в возрасте 25-65 лет, страдающих эссенциальной гипертензией с уровнем диастолического АД (ДАД) 90-110 мм.рт.ст., получали препарат НЕБИЛЕТ (небиволола гидрохлорид), производимый итало-германской фармацевтической компанией БЕРЛИН-ХЕМИ/ГРУППА МЕНАРИНИ. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших небилет

Показатель	Количество больных
Всего больных (муж/жен)	20 (5/15)
Средний возраст, годы	$54,8 \pm 0,7$
Возрастные группы, годы:	
до 45	2
от 45 до 65	18
Давность АГ, годы:	$4,9 \pm 0,6$
менее 10	16
более 10	4
Наличие поражения органов-мишеней	19
Отсутствие поражения органов-мишеней	1
Распределение АГ по степени тяжести:	
1 степень (мягкая) (САД 140-159 мм.рт.ст., ДАД 90-99 мм.рт.ст.)	15
2 степень (умеренная) (САД 160-179 мм.рт.ст., ДАД 100-109 мм.рт.ст.)	5
Наличие подтвержденной ИБС в анамнезе	7

Таблица 2

По условиям протокола в исследование не включались лица с:

- ✓ злокачественной или симптоматической АГ
- ✓ цереброваскулярными расстройствами в последние 6 мес.
- ✓ инфарктом миокарда давностью 6 мес.
- ✓ нестабильной стенокардией, а также стенокардией напряжения, требующей ежедневного приема нитроглицерина
- ✓ застойной сердечной недостаточностью 3-4 ст. по NYHA
- ✓ тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими дополнительной терапии и затрудняющими оценку эффективности и переносимости
- ✓ сопутствующей терапией другими гипотензивными препаратами
- ✓ печеночной недостаточностью
- ✓ непереносимостью и противопоказаниями к β -блокаторам

До начала исследования больные, получавшие ранее те или иные гипотензивные препараты, проходили отмывочный период продолжительностью до 10 дней.

Пациентам в течение 8 недель назначался небилет в дозе 5 мг в сутки однократно утром. При необходимости через 4 недели доза препарата могла быть уменьшена до 2,5 мг или увеличена до 10 мг в сутки. При недостаточном эффекте монотерапии допускалась возможность добавления гипотиазида 12,5 мг/сут. Пациенты осматривались в начале лечения, а также в конце 1,3,5,8 недель лечения для оценки эффективности и безопасности терапии. Дизайн исследования представлен в табл.2.

Во время каждой явки регистрировалось казуальное АД в положении лежа, стоя, сидя. До начала терапии, а также по завершении 8 недель, записывалась ЭКГ; на эхокамере Aloka SSD-650 (Япония) исследовались показатели гемодинамики: фракция выброса (ФВ) и ударный объем (УО), рассчитывался конечный диастолический размер (КДР) полости левого желудочка и толщина миокарда; проводилось суточное мониторирование ЭКГ и АД в стандартном автоматическом режиме с использованием регистраторов АВРМ-04 и CardioTens-01 фирмы Meditech, Венгрия, при котором определялись среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели САД и ДАД, оценивался профиль АД и его возможные искажения (утренний подъем АД в виде абсолютного прироста значений САД на 56,5 мм.рт.ст. и более, неадекватное ночное снижение АД - тип non-dipper, либо его повышение-тип night-peacker, регистрировались ишемические смещения сегмента ST, подсчитывалось количество эпизодов болевой и безболевой ишемии, а также их суммарная продолжительность. Кроме этого, оценивался ряд лабораторных показателей крови (содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень глюкозы, креатинина, билирубина, общего холестерина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка, электролитов). Оценка эффективности проводилась после окончания исследования. Критерием отличного эффекта служила нормализация ДАД (достижение среднесуточного уровня 85 мм.рт.ст. и ниже). Хороший эффект регистрировался в случае снижения ДАД не менее, чем на 10%, но без его нормализации; удовлетворительный - при значении дельта-ДАД более 0, но менее 10%. При отсутствии

Дизайн исследования

Визиты	0	1	2	3	4	5
Дни посещений	- 2-5	1 день приема	7-10	21-23	36-38	56-60
АД, ЧСС	+	+	+	+	+	+
ЭКГ		+				+
УЗИ сердца		+				+
Лаб. анализы		+				+
СМАД		+				+
Холтермониторинг		+				+

снижения ДАД, либо его повышении эффект расценивался как неудовлетворительный.

В ходе исследования регистрировались все нежелательные явления в специальном дневнике пациента, оценивалась их тяжесть, продолжительность, связь с лечением. Отличной переносимостью считалось отсутствие жалоб, побочных эффектов и отклонений в лабораторных анализах, хорошей - появление легких и кратковременных побочных реакций, не требующих коррекции в лечении; удовлетворительной - развитие умеренно тяжелых побочных эффектов или отклонений в анализах, требующих коррекции лечения; плохой - развитие тяжелых побочных эффектов или значимых лабораторных отклонений, требующих отмены препарата.

Результаты и обсуждение

Через 8 недель отличный эффект от терапии небилетом был зарегистрирован у 11 (58%) больных (среди них 10 пациентов имели артериальную гипертензию 1 степени, 1 - артериальную гипертензию 2 степени), хороший - у 4 (21%) (по 2 больных с 1 и 2 степенью АГ), удовлетворительный - у 3 (16%) исследуемых (2 больных с 1 степенью, 1 больной со 2 степенью АГ), неудовлетворительный (плохой) у 1 (5%) пациента со 2 степенью артериальной гипертензии. Еще одна больная по собственному желанию досрочно вышла из исследования.

Только у 2 больных потребовалось увеличение дозы небилета до 10 мг/сут., в последующем одному из них дополнительно был назначен гипотиазид в дозе 12,5 мг/сут, однако адекватный эффект у них зарегистрирован не был.

Динамика среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД представлена в табл. 3.

Статистически недостоверное снижение уровня средненочного АД, вероятнее всего, было обусловлено отсутствием значимого исходного его повышения (практически все больные относились к так называемой категории «дипперов»), а не тем, что прием препарата осуществлялся в утренние часы (поскольку индекс остаточного эффекта препарата Т/Р равен 90 %).

В нашем исследовании небилет не искажал, а в ряде случаев улучшал суточный профиль АД. Так, у 9 (64%) пациентов из 14 после лечения не зарегистрированы утренние подъемы АД. Кроме того, отмечено благоприятное влияние на нарушенный ночной тренд АД с переходом

Таблица 3

Динамика среднесуточных, среднедневных и средненочных значений АД на фоне 8 недель терапии небилетом

Показатель	До начала терапии	Через 8 нед	p
Среднесуточное САД, мм.рт.ст.	144,1±2,5	132,5±3,4	p<0,05
Среднесуточное ДАД, мм.рт.ст.	88,8±1,5	79,5±2,30	p<0,01
Среднедневное САД, мм.рт.ст.	150,4±3,0	135,8±3,5	p<0,01
Среднедневное ДАД, мм.рт.ст.	93,7±1,4	82,3±2,4	p<0,001
Средненочное САД, мм.рт.ст.	128,5±2,9	123,6±3,4	нд
Средненочное ДАД, мм.рт.ст.	77,3±2,3	72,6±2,3	нд

единственного «найт-пикера» в разряд «нон-дипперов» и одного «нон-диппера» в категорию «дипперов».

Особый интерес представляла антиишемическая активность препарата. По данным суточного холтеровского мониторирования исходно у 15 (79%) больных были выявлены эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, причем значительно преобладал безболевой тип (соотношение приблизительно 6:1). Общее количество таких эпизодов составляло 47, их суммарная продолжительность - 525 минут. После 8 недель лечения небилетом преходящие ишемические изменения ЭКГ были выявлены только у 9 человек (47%); количество эпизодов ишемии уменьшилось на 72%, а их суммарная продолжительность - на 80 % (табл.4).

Существенного угнетения функций автоматизма и проводимости по ЭКГ зарегистрировано не было.

Динамика эхокардиографических параметров представлена в табл.5.

Данные литературы указывают на свойство небилета улучшать сократительную способность миокарда в сравнении с другими β-блокаторами за счет роста ударного и минутного объема, фракции выброса [5].

Однако, в нашем случае прослеживаемая тенденция к увеличению ФВ и уменьшению УО оказалась статистически недостоверной, что, в принципе, можно объяснить недостаточной продолжительностью терапии, поскольку в других исследованиях, изучавших влияние препарата на гемодинамику, период лечения составлял от 4 до 8 меся-

Таблица 4

Влияние терапии небилетом на частоту и продолжительность ишемии миокарда

Показатель	До начала терапии	Через 8 недель	p
Количество эпизодов на 1 больного	3,4±0,5	0,9±0,2	p<0,001
Общая продолжительность ишемии на 1 больного, мин.	38,5±12,1	7,4±2,3	p<0,05

цев. Хотя уже сам факт отсутствия статистически подтвержденного отрицательного инотропного влияния на миокард при коротком курсе приема небилета, несомненно, является достоинством препарата, выгодно отличающим его от других β-блокаторов.

Статистически достоверное уменьшение степени гипертрофии левого желудочка и диастолического размера его полости отражает свойство препарата положительно влиять на процессы ремоделирования миокарда, что отмечается и в ряде других работ [6].

На фоне приема небилета нами не было отмечено каких-либо патологических лабораторных изменений. Динамика уровня общего холестерина оказалась недостоверной (6,4±0,2 ммоль/л в начале наблюдения против 6,0±0,3 ммоль/л - в конце).

Не было зарегистрировано и серьезных побочных реакций за период исследования. У 14 больных (74%) переносимость препарата была расценена, как отличная, у 5 (26%) - как хорошая. У одной пациентки на 2-й неделе терапии появились скудные розеолезные высыпания на коже, которые самостоятельно разрешились через несколько дней без отмены препарата. У 4 (21%) больных отмечался седативный эффект, сопровождавшийся сонливостью, которая у половины из них к концу лечения прошла. Любопытно, что сами больные, имея исходно легкие невротические расстройства, оценили данный эффект, как достоинство препарата, посчитав, что качество их жизни даже улучшилось.

Выводы

1. Небилет при однократном суточном приеме в дозе 5 мг оказывает отличный и хороший гипотензивный эффект у большинства (79%) больных с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией.
2. В аналогичной дозе препарат, приблизительно, в 4 раза уменьшает количество эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда и в 5 раз - их суммарную продолжительность.
3. В отличие от других β-блокаторов, небилет не ухудшает сократительную способность миокарда; способен влиять на процессы ремоделирования миокарда с их обратным развитием.
4. Не вызывает серьезных побочных реакций и лабораторных изменений во время лечения.

Таблица 5

Изменения ЭхоКГ показателей на фоне 8 недель терапии небилетом

Показатель	До начала терапии	Через 8 недель	p
Фракция выброса (ФВ), %	60,1±1,7	62,1±1,3	нд
Ударный объем (УО), мл	65,4±2,3	64,7 ±2,2	нд
КДР левого желудочка, см	5,64±0,07	5,37 ± 0,07	p<0,05
Толщина миокарда левого желудочка, см	1,14±0,03	1,04±0,03	p<0,05

Литература

1. Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol: a review of existing data up to August 1994. JRF Preclinical Research Report on R67555. December 1994.
2. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effect of Nebivolol. JRF Clinical Research Report on R67555. January 1995.
3. Vanhoutte P.M.: Endothelium vasculaire et tonus vasomoteur. // Rev. Med. Liege 50 (10):418-426, 1995.
4. Небилет (небиволол): клиническая фармакология и международный опыт применения. / Под ред. проф. Н.А. Мазура, 1999.
5. Stoleru L. et al. Administration of Nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1993; 22: 253-258.
6. De Cree J., Vanwelden J., Geukens H., Verhaegen H.: Non-invasive cardiac haemodynamics of nebivolol in men. // Acta Antwerpiensia 6(2):2-21, 1989.

Abstract

Nebilet – is a new β -adrenoceptor blocking agent possessing both superselective and NO-producing properties. Efficacy and safety of nebilet monotherapy of 5 mg/d were evaluated for 20 patients with mild and moderate essential hypertension during 8 weeks of treatment. Positive hypotensive effect was achieved in 79% of patients, average daily level of systolic and diastolic pressure decreased from $144,1 \pm 2,5$ to $132,5 \pm 3,4$ mm Hg and from $88,8 \pm 1,5$ to $79,5 \pm 2,3$ mm Hg respectively. A marked diminishing (by 80 %) of painful and painless myocardial ischemia overall duration was also observed. We didn't reveal the inhibition of inotropic action, whereas good influences to the remodelling of myocardium have occurred. There were no serious adverse effects and laboratory deviations during the therapy.

Keywords: arterial hypertension, β -adrenoreceptor blocker, hemodynamic, heart ischemic disease.

Поступила 21/10-2000

* * *