Лечение стабильной стенокардии напряжения в амбулаторной практике: клинические и сосудистые эффекты перевода больных на небиволол

Ф. Т. Агеев, А. В. Санкова, Я. А. Орлова, Э. Ю. Нуралиев, Б. Д. Кулев, В. П. Масенко, НИИ кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГУ РКН

Среди средств медикаментозной терапии больных со стабильной стенокардией напряжения b-адреноблокаторы (БАБ) являются одними из наиболее эффективных, что нашло свое отражение как в международных, так и в отечественном руководствах по лечению ИБС [1, 2].

Однако из практики известно, что со временем эффективность БАБ, как при монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами, постепенно понижается, что приводит к ухудшению самочувствия и снижению качества жизни больного. Это требует поиска новых подходов в терапии и новых антиишемических препаратов, что особо актуально для врачей амбулаторно-поликлинического звена, которым приходится заниматься лечением большей части пациентов с ИБС.

Среди главных причин снижения антиангинальной эффективности и развития своеобразной «резистентности» к классическим БАБ следует назвать прогрессирование коронарного атеросклероза, обусловленное, среди прочего, усилением анатомо-функциональных расстройств эндотелия коронарных артерий. Одним из ключевых патофизиологических механизмов развития этих изменений является снижение активности эндотелиальной NO-синтазы и связанное с этим снижение продукции оксида азота (NO) – универсального биологического медиатора, участвующего в процессах эндотелий-зависимой вазодилатации, тромбообразования, регулирующего активность адгезии лейкоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных сосудов (табл. 1) [3].

Эффекты NO	Возможное значение
Релаксация гладкой мускулатуры	Вазодилатация (в т.ч. коронарная), снижение периферического сопротивления
Ингибирование активации тромбоцитов	Антиагрегантное действие
Ингибирование адгезии и инфильтрации моноцитов в сосудистую стенку	Антиатеросклеротическое действие
Ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов	Антиатеросклеротическое действие, ингибирование сердечного и сосудистого ремоделирования

Таблица 1. Тканевые эффекты NO и их возможное клиническое значение [9]

Небиволол – высокоселективный b_1-адреноблокатор с вазодилатирующей активностью. Рацемический небиволол состоит из смеси d и l-стереоизомеров: первый из них обеспечивает кардиоселективную b_1-адреноблокаду, второй – артериальную и венозную вазодилатацию, связанную с его способностью усиливать высвобождение NO эндотелием сосудов (в т.ч. коронарных) посредством стимуляции L-аргинин / NO механизма. Однако, помимо усиления коронарной вазодилатации, повышенная NO-экспрессия в миокарде, вызванная небивололом, позволяет также рассчитывать на дополнительные эффекты препарата, которые могут способствовать преодолению этой «резистентности» и восстановлению клинически удовлетворительной кардиальной b_1-адреноблокады. Среди таких эффектов следует отметить уменьшение потребности миокарда в O_2 за счет снижения пред- и постнагрузки и улучшения диастолического расслабления сердечной мышцы [3].

Таким образом, подобная комбинация качеств небиволола (кардиальная b_1-адреноблокада и повышенная NO-экспрессия) представляется крайне перспективной для лечения именно тех больных со стенокардией, у которых отмечается недостаточная (сниженная) антиангинальная эффективность применявшихся ранее классических БАБ.

Целью данной работы явилась оценка возможности повышения эффективности антиангинальной терапии БАБ больных со стабильной стенокардией напряжения при переводе их на небиволол (препарат Небилет®, компания Berlin–Chemie, Германия), а также оценка динамики функционального состояния сосудистого русла и содержания метаболитов NO на фоне терапии небивололом.

Материалы и методы

В простое открытое наблюдательное исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет, страдающих ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК классов по критериям Канадской ассоциации кардиологов, у которых на фоне проводимой ранее антиангинальной терапии с обязательным участием БАБ не было удовлетворительного клинического эффекта. Критериями исключения были общепринятые противопоказания к назначению БАБ, а также: нестабильная стенокардия; тяжелая АГ (АД ≥180 / 95 мм рт. ст); ИМ или нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев до начала исследования; недостаточность кровообращения IIA ст. и выше; тяжелая почечная и / или печеночная недостаточность.

Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 2. Следует отметить, что все 30 больных имели сопутствующую АГ I-II степени и у всех пациентов отмечалась гиперлипидемия.

Показатели	n=30
Возраст (годы)	63,07 ± 7,71
Индекс массы тела (кг / м)	28,3 ±3,63
Мужчин	17 (56,7%)
Женщин	13 (43,3%)
Длительность ИБС (годы)	6,59±4,94
Стенокардия II ФК	19 (63,3%)
Стенокардия III ФК	11 (36,7%)
ИМ в анамнезе	11 (36,7%)
Артериальная гипертония	30 (100%)
Курение	4 (13,3%)
Длительность курения (годы)	11,07±15,93
Гиперлипидемия	30 (100%)
ТБКА	3 (10%)
АКШ	6 (20%)
Антагонисты кальция	14 (46,6%)
Ингибиторы АПФ	18 (60%)
Нитраты	11 (36,6%)
Статины	17 (56,6%)
Аспирин	17 (56,6%)

ТБКА – трансторакальная баллонная коронарная ангиопластика;
АКШ – аорто–коронарное шунтирование

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Согласно критериям включения все пациенты на момент начала исследования принимали разные БАБ, самым частым из которых был атенолол – 17 больных (56,7 %), далее – бисопролол –9 больных (30 %), метопролол ретард –3 больных (10 %) и бетаксолол – 1 больной (3,4 %). 21 пациент получал 1антиангинальный препарат, 9 больных – 2 антиангинальных препарата.

На предварительном этапе (скрининг-визиты) определялось соответствие пациента критериям включения и исключения, проводилась оценка тяжести стенокардии, количества ее приступов и потребность в нитроглицерине, измерялось АД, регистрировалась ЭКГ. За 2 недели до начала терапии небивололом (исходной точки) всем больным назначалась диета, максимально исключающая экзогенные нитраты и нитриты (различные виды консервов, овощи, фрукты, колбасные изделия), которой они должны были придерживаться до окончания всего 3-месячного периода наблюдения. Всем пациентам ступенчато отменялись ранее назначенные БАБ с таким расчетом, чтобы к моменту оценки исходных показателей и началу терапии небивололом они не менее 2 суток были без БАБ. Начатая ранее терапия пролонгированными нитратами, антагонистами кальция, гипотензивными препаратами, статинами продолжалась в течение всего исследования без изменения

режима и дозы. Для купирования приступов стенокардии применялись короткодействующие нитраты. Во время 3-месячного лечения небивололом не допускалось применение других БАБ.

Непосредственно перед назначением небиволола (исходная точка), а также через 12 недель терапии, помимо оценки клинического состояния и переносимости небиволола, всем больным определялось состояние сосудистой стенки методом объемной сфигмографии на сфигмографе VaSera VS-1000 (FUKUDA DENSHI, Япония). Вычислялись СРПВ и индекс CAVI (cardio-ankle vascular index) – новый показатель, отражающий жесткость сосудистой стенки независимо от динамики АД [4]. Кроме того, всем больным проводился тест на реактивную гиперемию с определением величины ПЗВ по общепринятой методике [5].

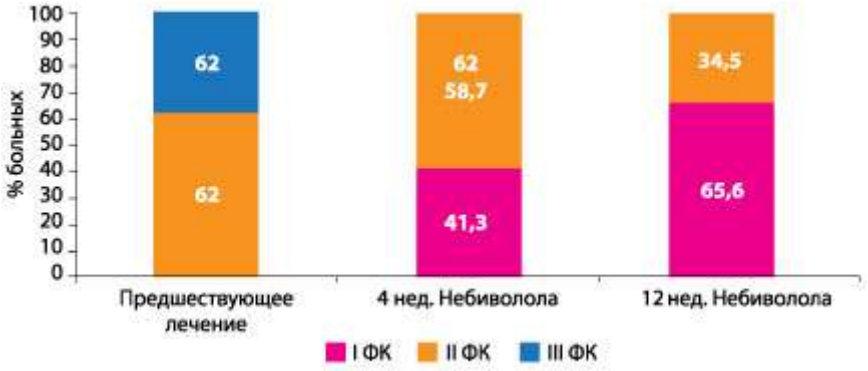

Рис. Динамика функционального класса стенокардии через 4 и 12 недель терапии небивололом

Определение нитратов и нитритов, как продуктов метаболизма NO в сыворотке крови, проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Shimadzu (Япония) с использованием анионообменной колонки Supelcosie SAX 1. Кровь бралась утром натощак через 12 часов после последнего приема пищи.

Тесты на реактивную гиперемию, объемная сфигмография и определение нитратов и нитритов в сыворотке крови выполнялись не ранее чем через 12 часов после приема любого нитропрепарата.

В конце исследования все больные самостоятельно оценивали свое клиническое состояние, сделав отметку на визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Кроме этого, врачами оценивалась переносимость лечения по следующим критериям: отличная – отсутствие жалоб и нежелательных явлений (НЯ); хорошая – появление кратковременных НЯ, не требующих коррекции лечения; удовлетворительная – развитие НЯ, требующих коррекции лечения; плохая – развитие тяжелых НЯ, требующих отмены препарата.

Небиволол назначался в суточной дозе 5 мг, у 7 больных (24 %) потребовалось увеличение дозы до 10 мг в сутки.

Статистическая обработка

Результаты обработаны с помощью пакетов программы Statistica 6,0 Microsoft Excel. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения M±m. Достоверным считался уровень значимости при p<0,05.

Результаты

Из 30 включенных в исследование больных до его конца дошли 29 (97,7 %): один больной отказался от приема препарата из-за головной боли, которая прошла через 2 дня после его отмены. Пациент был исключен из последующего анализа.

Клиника стенокардии

Отказ от малоэффективной терапии другими БАБ и перевод больных на небиволол сопровождался уменьшением выраженности ангинозного синдрома, что проявлялось достоверным уменьшением количества приступов стенокардии и потребления нитроглицерина (НТГ) за одну неделю (табл. 3) и улучшением ФК заболевания (рис.). Через 3 месяца терапии у $^{2}/_{3}$ больных (65,5 %) был уже I ФК стенокардии.

	Предшествующее лечение	4 недели небиволола	12 недель небиволола
Приступов стенокардии	7,21±4,2	3,03±2,37*	2,83±2,27*
Таблеток НТГ за неделю	3,62±3,99	1,10±1,78*	0,9±1,86*

* – p<0,01 по сравнению с исходным значением

Таблица 3. Динамика количества приступов стенокардии и недельного потребления нитроглицерина на терапии небивололом (n=29)

АД и ЧСС

Терапия больных небивололом сопровождалась достоверным снижением систолического (САД), диастолического (ДАД) АД и ЧСС (табл. 4).

Показатель	Исходно	4 недели	12 недель
САД (мм рт. ст.)	142,59±13,67	130,69±10,75**	132,90±13,15**
ДАД (мм рт. ст.)	85,58±11,21	81,03±9,0*	79,14±9,26**
ЧСС (уд / мин)	62,90±9,69	58,14±5,8**	58,24±6,7*

* – p<0,05 по сравнению с исходным значением, ** – p<0,01

Таблица 4. Динамика показателей АД и ЧСС на терапии небивололом (n=29)

Ни у одного больного не требовалось уменьшения дозы или отмены препарата из-за снижения АД или урежения ЧСС.

Самооценка здоровья больными и оценка эффективности и переносимости терапии врачами

При анализе данных ВАШ, по которым пациенты самостоятельно оценивали состояние своего здоровья, выявлен значимый прирост среднего балла через 12 недель терапии небивололом с 60,93±12,89 до 71,34±13,21 балла (p<0,05).

Выявленная динамика свидетельствует об улучшении субъективного восприятия больными своего самочувствия на фоне терапии небивололом по сравнению с предыдущим лечением.

Лечение небивололом оценено лечащими врачами как эффективное, в подавляющем большинстве случаев не вызывающее тяжелых побочных эффектов. У 26 больных (86,7 %) терапия небивололом переносилась хорошо; у 3-х (10,0 %) пациентов – удовлетворительно, поскольку у них было отмечено возникновение общей слабости, которая носила эпизодический характер и не требовала отмены препарата или коррекции терапии; как плохая и потребовавшая отмены терапия небивололом была оценена у 1 (3,3 %) больного.

Жесткость сосудистой стенки, поток-зависимая вазодилатация и метаболиты NO

Терапия небивололом сопровождалась повышением эластичности сосудистой стенки, что проявлялось достоверным снижением СРПВ и индекса CAVI в среднем на 6,1 и 10,3 % соответственно (табл. 5).

Показатель	Исходно	12 недель	Δ %
СРПВ, м / с	14,79±2,22	13,89±1,60*	-6,1 %
CAVI	9,51±2,18	8,53±1,37*	-10,3 %
ПЗВ, %	5,92±2,25	7,52±2,44**	27,0 %
Метаболиты NO, мг / л	31,14±6,51	45,82±19,03**	47,1 %

*– p<0,05, **– p<0,01 по сравнению с исходным значением

Таблица 5. Динамика показателей жесткости сосудистой стенки, вазодилатирующей функции эндотелия и содержания метаболитов NO в плазме крови на фоне терапии небивололом (n=29)

Одновременно отмечалось улучшение дилатирующей функции эндотелия, о чем свидетельствовало достоверное увеличение ПЗВ при пробе с реактивной гиперемией в среднем на 27,0 % (табл. 5).

Данные изменения состояния и функции артериальной стенки на фоне 12 недель терапии небивололом сочетались с достоверным увеличением содержания стабильных метаболитов NO-нитритов и нитратов в плазме крови на 47,1 % (табл. 5).

Учитывая, что на величину ПЗВ и содержание метаболитов NO могла оказать влияние сопутствующая терапия статинами, был проведен раздельный анализ динамики этих показателей в подгруппах больных, получавших (n=17) и не получавших (n=12) сопутствующую терапию статинами (табл. 6).

Показатель	Статины (n=17), Δ %	Без статинов (n=12), Δ %	p между подгруппами
ПЗВ	28,8 %*	27,4 %	>0,1
Метаболиты NO	49,4 %*	43,9 %	>0,1

* – p <0,05 по сравнению с исходным значением

Таблица 6. Динамика величины поток-зависимой вазодилатации и содержания метаболитов NO в плазме крови в группах пациентов, принимающих и не принимающих статины на фоне терапии Небилетом

Как видно, действие небиволола на функцию эндотелия и содержание метаболитов NO в плазме крови достоверно не различалось в подгруппах больных, получавших и не получавших сопутствующую терапию статинами.

Обсуждение

Несмотря на все большее распространение эндоваскулярных и хирургических методов лечения, большинство пациентов с ИБС в нашей стране вынуждены ограничиваться не очень эффективной медикаментозной терапией, назначаемой и проводимой врачами общей практики. По данным Euro Heart Survey [6] и эпидемиологического исследования ЭПОХА [7], среди антиангинальных препаратов, пользующихся особой популярностью у российских врачей и больных, лидирующее положение занимают пролонгированные нитраты (81 % больных ИБС) и БАБ (90 % больных ИБС), причем БАБ представлены главным образом атенололом (59 % назначений). Таким образом, «типичный» российский больной со стабильной стенокардией, как правило, находится на терапии каким-нибудь нитратом (чаще изосорбидом динитратом) и атенололом.

Известно, что недостатком нитратов является быстрое развитие толерантности [8]. К атенололу также много претензий: этот гидрофильный БАБ имеет сложное и неполное всасывание в желудочно-кишечном тракте, плохо связывается с белками плазмы, не метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками (табл. 7) [9]. По своей антиангинальной активности атенолол уступает многим другим b-адреноблокаторам [10–12] и ни разу не доказал своей эффективности у больных с ИБС в рамках контролируемых многоцентровых исследований.

Препарат	Биодоступность, %	Липофильность	Период полувыведения, ч
Небиволол	96 % у «медленных» метаболизаторов, 12% – у «быстрых»	+++	30-50 10–11
Атенолол	40-60	-	3-6
Метопролол	40-50	+	3-6
Бисопролол	90	++	10-12
Пропранолол	29-30	+++	3-5

Таблица 7. Особенности фармакокинетики некоторых БАБ [9]

В этой связи задача замены «привычной» для российского больного комбинации нитрата с атенололом на современные и эффективные антиангинальные препараты становится жизненно важной.

В нашем исследовании мы осуществили перевод таких «типичных» больных с ИБС и стабильной стенокардией, получавших b-адреноблокаторы (из которых в 56,7 % случаев был атенолол) ± нитраты, на терапию новым, высокоселективным, липофильным b_1-адреноблокатором с вазодилатирующей активностью – небивололом.

Уникальной особенностью небиволола является его дуализм: с одной стороны – он кардиоселективный БАБ, с другой – смешанный вазодилататор, действие которого обусловлено модулирующим влиянием на эндотелиальный синтез NO. Такое сочетание свойств позволяет рассчитывать на «двойной» антиангинальный эффект: в какой-то степени один небиволол заменяет собой комбинацию 2-х препаратов – БАБ с нитровазодилататором.

В нашем исследовании впервые было показано, что перевод больных ИБС с других БАБ на небиволол всего за 3 месяца позволяет существенно улучшить их субъективное состояние, объективно в среднем на 60 % уменьшить число приступов стенокардии и на 75 % количество потребляемого НТГ. Превосходство небиволола над другими БАБ было показано не только в нашей работе при переводе терапии, но и в прямых сравнительных исследованиях, например, с тем же атенололом [10, 11], бисопрололом [13, 14] или метопрололом [15].

Следует добавить, что высокая антиангинальная эффективность небиволола сочетается с хорошей безопасностью и переносимостью, что крайне важно для амбулаторной практики (из нашего исследования выбыл лишь один больной).

Среди других причин повышения эффективности антиангинальной терапии в нашей работе следует учитывать простое повышение врачебного контроля за больными, включенными в исследование.

Однако нам представляется, что не меньшую роль в повышении эффективности лечения сыграло положительное структурное и

функциональные действие небиволола на сосудистую стенку, обусловленное его модулирующим влиянием на синтез NO в эндотелии. Известно, что снижение эндотелиальной экспрессии NO является одним из главных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза (табл. 1), морфологическим маркером которого становится снижение эластичности сосудистой стенки, проявляющееся повышением СРПВ.

Наше исследование стало одним из первых, где было показано, что терапия небивололом у больных с ИБС улучшает эластические свойства сосудистой стенки: всего за 3 месяца СРПВ достоверно снизилась в среднем на 6,1 %, а индекс CAVI еще больше – на 10,3 %. Последний факт свидетельствует о том, что в снижении СРПВ главную роль сыграло не снижение исходно повышенного АД (что также имело место у наших пациентов), а именно улучшение механических свойств артериальной стенки.

Модулирующее влияние небиволола на нарушенный синтез NO в эндотелии было наглядно продемонстрировано в ходе пробы с реактивной гиперемией. На фоне предшествующей терапии наших больных другими БАБ ± нитропрепаратами ПЗВ была значительно снижена – составляла всего 5,9 %; спустя 3 месяца терапии небивололом ПЗВ достоверно выросла до 7,5 % и существенно приблизилась к оптимальному уровню, составляющему для этой категории пациентов около 10 % [16]. Способность небиволола улучшать функцию эндотелия является уникальной, отсутствующей у других БАБ, что было показано в сравнительных исследованиях, например, с атенололом [17] или бисопрололом [13].

Улучшение функции эндотелия свойственно и другим препаратам, например, статинам, однако увеличение ПЗВ у наших больных было связано только с небивололом и не зависело от наличия или отсутствия статинов в комплексной терапии (табл. 6).

Независимое от других факторов усиление экспрессии NO на фоне терапии небивололом подтверждается увеличением содержания метаболитов NO в плазме крови наших больных в среднем на 47 %.

Таким образом, небиволол демонстрирует дополнительные качества, которые не только усиливают сиюминутный клинический эффект, но потенциально важны при длительном лечении больных со стенокардией. Улучшение или даже восстановление эндотелиальной функции артерий, в т. ч. и коронарных, постепенное улучшение эластических свойств сосудов на фоне терапии этим препаратом позволяют рассчитывать на замедление развития атеросклероза и уменьшение риска развития резистентности к проводимому лечению.

Иными словами, включение небиволола в длительную комплексную терапию стабильной стенокардии не только повысит ее эффективность, но и, вероятно, будет предупреждать развитие привыкания и других форм резистентности к проводимой медикаментозной терапии. Однако подтверждение этого требует проведения специально спланированного сравнительного исследования.

Список литературы находится в редакции