

У больных с ИБС (7) определились кальциноз стенок и фиброзного кольца Ао (3 случая), кальциноз створки митрального клапана, зоны гипокинеза миокарда с нарушением диастолической функции ЛЖ по 1 типу. Систолическая функция ЛЖ сохранена.

Данные ЭхоКГ подтвердили ПИКС (2 человека), где выявлены соответствующие изменениям ЭКГ зоны гипокинезии миокарда, гипертрофии миокарда ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу, признаки снижения систолической функции ЛЖ (1).

Таким образом, ЭхоКГ с БИМ обнаружена у 2 человек (10,4%) в возрасте 55 лет с диагнозом: ИБС и ПИКС (см. таблицу №2).

Существенных различий эхокардиографических показателей при болевой и безболевой ишемии миокарда не выявлено.

Вывод: Таким образом, безболевая ишемия миокарда у лиц среднего возраста без ИБС в анамнезе имеет большое прогностическое значение, а у здоровых лиц с факторами риска ИБС свидетельствует о скрыто протекающей ишемической болезни сердца. А у лиц с постинфарктным кардиосклерозом указывает на возможность повторного инфаркта миокарда.

Литература:

Осылайша, жанына батпайтын ишемиялык миокард орта жастагыларда ИЖА- нин анамнезде улкен мени бар, жэне ишемиялык жүрек ауруу жасырын жүреді ИЖА болуы мүмкін, ПИКС – ы бар адамдарда инфаркт миокардтын кайталануы ықтимал.

Silent myocardial ischemia in middle-aged persons without CHD history is of great prognostic significance, and in healthy individuals with risk factors for CHD indicates latent ischemic heart disease logarithmic. And those with postinfarction cardiosclerosis indicates the possibility of another heart attack.

УДК 616.12-008.46-039-085.22

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕБИВОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С.Н. Нурбикенова

ГУ «Госпиталь с поликлиникой Департамента внутренних дел ВКО»

Современную кардиологию невозможно себе представить без β -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. β -адреноблокаторы высоко эффективны при сердечной недостаточности, особенно в случае тахикардии с ЧСС более 80 уд/мин, низкой фракции выброса.

Они являются препаратами первого выбора при артериальной гипертензии, уменьшая частоту развития инсультов на 42%, обладают высокой антиаритмической активностью при нарушениях сердечного ритма (наджелудочковой тахикардии, тахисистолической форме мерцания предсердий, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии), синдроме «удлиненного QT».

β -адреноблокаторы блокируют β -адренорецепторы, расположенные в различных органах. Различают 2 основных вида β -адренорецепторов. Первые расположены в сердце и островковой части поджелудочной железы, вторые – в стенках артерий, легких, мочевом пузы-

1. Анчиполовская Н.Г., Борт Б.Я., Башинский С.Е. «Немая ишемия миокарда: сравнительная оценка методов выявления, ишемическое и прогностическое значение», «Кардиология» 1994г. №5

2. Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С. «Безболевая ишемия миокарда» М-1995г. 104 стр.

3. Гасилин В.С., В.А.Круглов «Инструментальная диагностика безболевой и малосимптомной ишемии миокарда у лиц с факторами риска ИБС», «Клин. Вестник», 1994г. №1.

4. Кондратьев В.,В, Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В. «Безболевая ишемия миокарда, современное состояние, проблемы и клинические значимые аспекты её развития. Распространенность и прогностическая значимость безболевой ишемии миокарда», «Кардиология», 1997г. №1

5. Сидоренко В.А., Космолев А.А. «Безболевая ишемия миокарда» «Кардиология», 1999г. №4 5-11 стр.

6. В.В. Митьков, В.А. Сандрикова «Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике», Москва «Видар» 1998г. 122-147 стр.

7. Ошурбаев Х.А., Каражанова Л.К. «Безболевая ишемия» г. Семипалатинск 2000г.

8. «Ультразвуковая и функциональная диагностика», №4 2007г., Москва, ООО «Видар».

ре, матке. Эффекты стимуляции β 1-адренорецепторов заключаются в учащении синусового ритма, улучшении внутрисердечной проводимости, повышении возбудимости миокарда, усилении сокращений сердечной мышцы. Стимуляция β 2-адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов.

Способность блокировать влияние медиаторов на β -адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ определяет фармакодинамику β -адреноблокаторов – их отрицательное ино-, батмо, дромо- и хронотропное действие, антиангинальный, гипотензивный и антиаритмический эффекты.

Влияние на β 2-адренорецепторы обуславливает значительную часть побочных действий и противопоказаний к применению β -адреноблокаторов, в частности, бронхоспазм, сужение периферических сосудов и увеличение общего периферического сопротивления.

К неселективным β -адреноблокаторам относят окспренолол, альпренолол, пропранолол, пиндолол, соталол, тимолол, надолол и другие. Кардиоселективные β -адреноблокаторы (биспролол, атенолол, бетаксол, эсмолол, метопролол, практолол, ацебутолол) в меньшей степени оказывают воздействие на другие

органы, в том числе и на матку. Это позволяет уменьшить частоту побочных эффектов и, в какой-то степени, расширить применение этих β -адреноблокаторов при сопутствующей патологии. Следует помнить, что кардиоселективность - понятие относительное. Она проявляется только при применении малых доз указанных препаратов, тогда как в средних и высоких дозах селективные β -адреноблокаторы так же, как и неселективные, блокируют β -адренорецепторы, расположенные в других органах. Вместе с тем, β 1-адреноблокаторы меньше влияют на периферические сосуды (симптом холодных рук и ног), бронхи и не вызывают гипогликемию (стимуляция глюконеогенеза в печени идет через β 2-адренорецепторы). К α - β -адреноблокаторам относят лабеталол, а формула β 1 α -адреноблокатора пока находится только в стадии поиска.

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

β -адреноблокаторы классифицируются также по продолжительности действия: длительного действия (надолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол), сверхкороткого действия (эсмолол).

Наконец, выделяют β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами: некардиоселективные - буциндолол, лабетолол, пиндолол; кардиоселективные - карведилол, небиволол, целипролол. Механизм вазодилатирующего эффекта у различных препаратов различен: например, у лабетолола он опосредован блокадой альфа-рецепторов сосудов. В последние годы интерес практических врачей привлек именно небиволол, отличающийся, помимо высокой селективности, способностью вызывать вазодилатацию за счет модулирующего влияния на выделение окиси азота (NO) эндотелием сосудов. Последняя особенность препарата представляется настолько важной, что некоторые авторы предлагают считать небиволол бета-адреноблокатором третьего поколения.

Сила связывания небиволола с β 1-адренорецепторами превосходит силу связывания с β 2-адренорецепторами почти в 290 раз. По этому показателю препарат опережает другие представители группы β -адреноблокаторов. Это способствует меньшему риску развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией β 2-адренорецепторов.

Небиволол, помимо высокой кардиоселективности, способен вызывать вазодилатацию за счет модулирующего влияния на высвобождение окиси азота эндотелием сосудов. Окись азота, помимо вазодилатирующего эффекта, обладает антиагрегантным и антиатеросклеротическим действием, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и таким образом предотвращает сосудистое ремоделирование. Соответственно, повышение синтеза окиси азота под влиянием небиволола обуславливает ангиопротективное действие путем нормализации базального тонуса кровеносных сосудов, антиагрегантного, антипролиферативного и антиоксидантного влияния.

Как и другие β -адреноблокаторы, небиволол препятствует ишемическому повреждению кардиомиоцитов, обладая при этом дополнительным механизмом

посредством окиси азота, вызывающей дилатацию коронарных артерий. В то же время, за счет вазодилатирующих свойств небиволол 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-адреноблокаторы, небиволол обладает кардиопротективным действием, но, в отличие от них, не оказывает отрицательного инотропного действия.

Гипотензивное действие β -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 β -адреноблокаторов). Дополнительное гипотензивное действие небиволола обеспечивается еще и его вазодилатирующими свойствами, обусловленными модулирующим влиянием на высвобождение окиси азота.

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 течение 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. Невысокие колебания АД способствуют уменьшению повреждения сосудистой стенки, а следовательно, улучшают прогноз заболевания. Для небиволола этот коэффициент составляет около 90%, что позволяет обеспечить эффективный контроль АД между приемами препарата.

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.

По данным Nan Nueten L. et al. (1994) небиволол в режиме 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. Эффективность препарата не зависит от возраста пациента, массы тела, наличия или отсутствия сахарного диабета, гипертрофии левого желудочка, курения или приема алкоголя. Антиишемическое действие β -адреноблокаторов обусловлено, прежде всего, снижением потребности миокарда в кислороде за счет влияния на β 1-адренорецепторы и уменьшения частоты сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие) и их силы (отрицательное инотропное действие). Кроме того, β -адреноблокаторы могут улучшать перфузию миокарда.

Небиволол, как и другие бета-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. При этом, в отличие от других бета-адреноблокаторов, небиволол не снижает сократительную способность миокарда.

При сердечной недостаточности применение β -адреноблокаторов позволяет нивелировать отрицательные воздействия гиперактивации симпатoadrenalовой системы, ведущее к дисфункции и гибели кардиомиоцитов, хронической тахикардии и ухудшению гемодинамики, снижению плотности и аффинности β -адренорецепторов, гипертрофии миокарда, провоцирующей ишемию миокарда и нарушения сердечного ритма. 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 положительные результаты клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности применения небиволола при застойной сердечной недостаточности.

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 тканевую 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. Таким образом, применение препарата целесообразно у больных с 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.

Небиволол, будучи высокоселективным препаратом и обладая вазодилатирующим действием, не оказывает негативного влияния на сексуальную функцию мужчин. Теоретическое обоснование этого заключается в следующем: в кавернозной ткани недавно идентифицированы β 3-адренорецепторы, стимуляция которых приводит к опосредованной цГМФ вазодилатации [Ciripò 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 отчасти обусловлено его агонизмом к β 3-адренорецепторам.

В исследовании Van Nueten L. et al. (1994) частота побочных эффектов небиволола оказалась сравнимой с плацебо. Наиболее часто (1-6% пациентов) отмечались головная боль, головокружение, усталость (слабость), парестезии (ощущение "мурашек" на коже), тошнота, диарея или запор. Сексуальные расстройства возникали с частотой, не отличающейся от плацебо. Препарат не вызывает ортостатическую гипотензию, не подавляет инотропную функцию левого желудочка, не влияет на толерантность к физической нагрузке, не снижает почечный кровоток при нормальной и нарушенной функции почек. Будучи метаболически нейтральным препаратом, небиволол значимо не влияет на уровень глюкозы, чувствительность к инсулину, содержание в крови электролитов, холестерина и его фракций.

β -адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите. Однако 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 небиволола 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 снизило уровень АД и ЧСС, но не влияло на бронхиальную проходимость у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Противопоказаниями к применению небиволола служат гиперчувствительность к препарату, печеночная недостаточность. 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), тиреотоксикозе (маскируется тахикардия), сахарном 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.

Дозировка для взрослых составляет 1 таблетка (5 мг) небиволола в день. Препарат желателно 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-й неделе). Антигипертензивный эффект усиливается при комбинации небиволола 5 мг с гидрохлортиазидом в дозе 12,5-25 мг. При сопутствующей ИБС прекращать терапию необходимо постепенно - в течение 1-2 недель.

У больных, страдающих почечной недостаточностью, рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки с возможным увеличением до 5 мг; при почечной недостаточности применение небиволола 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 назначение небиволола детям не рекомендуется.