



УДК 615.457

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4- 528-538

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ β_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРА
С АКТИВАЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ОКСИДА АЗОТА НЕБИВОЛОЛА
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**FEATURES OF PHARMACOTHERAPY β_1 -ADRENOBLOCKER WITH
ACTIVATION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE NEBIVOLOL IN PATIENTS
WITH CORONARY HEART DISEASE ON THE BACKGROUND OF CHRONIC
HEART FAILURE (REVIEW OF LITERATURE)**

И.В. Аскари

I.V. Askari

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: askari.irina@mail.ru

Аннотация

Использование β -адренергических блокаторов (β -блокаторов) при сердечной недостаточности в течение многих лет имело противоречивые результаты. Тем не менее, они рекомендуются в качестве терапии первой линии для лечения хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, а также для пациентов с недавно перенесенным острым инфарктом миокарда. Рандомизированные клинические испытания и метаанализы показали, что долгосрочное использование β -блокаторов улучшает исход у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза, приводит к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий, смертности и внезапной смерти. Выбор терапии для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должен учитывать наличие факторов риска и сопутствующих состояний, а также индивидуальные характеристики рассматриваемых препаратов. Небиволол индуцирует опосредованную вазодилатацию путем стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота через β_3 -агонизм. Этот механизм действия подчеркивает несколько гемодинамических качеств небиволола, которые включают снижение сердечного ритма, артериального давления, улучшение систолической и диастолической функций сердца. В литературном обзоре представлены данные об использовании β -блокаторов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, рассмотрен фармакологический профиль небиволола, а также освещены клинические данные, подтверждающие его положительное влияние на течение хронической сердечной недостаточности.

Abstract

The use of β -adrenergic blockers (β -blockers) in heart failure has been considered controversial for many years. However, they are recommended as a first-line treatment for chronic heart failure, coronary heart disease, atrial fibrillation, and in patients with recent acute myocardial infarction. Randomized clinical trials and meta-analyses have shown that long-term use of β -blockers improves the outcome of patients with coronary heart failure, leading to a significant reduction in the risk of cardiovascular events, mortality and sudden death. The choice of therapy in patients with cardiovascular disease must consider the presence of risk factors and concomitant conditions, as well as the individual characteristics of the drugs in question. Nebivolol induces mediated vasodilation by stimulating endothelial nitric oxide synthase through β_3 -agonism. This mechanism of action accentuate several hemodynamic qualities of nebivolol, which include reduced heart rate, blood pressure, improved systolic and diastolic heart function. The literature review

presents data on the use of β -blockers in relation to cardiovascular diseases, the pharmacological profile of nebivolol, as well as clinical data confirming its positive effect on the course of chronic heart failure.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы (β -блокаторы), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), небиволол, оксид азота (NO).

Keywords: beta-blockers (β -blockers), chronic heart failure (CHF), nebivolol, nitric oxide (NO).

Бета-адреноблокаторы (β -блокаторы) относятся к числу наиболее часто назначаемых сердечно-сосудистых препаратов, которые используются для лечения артериальной гипертензии (АГ), аритмий, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). У пациентов со стабильной ИБС β -блокаторы рекомендуются в качестве терапии первой линии, основанной на их значительном антиангинальном эффекте, а также экстраполяции прогностических преимуществ, которые были продемонстрированы у больных после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и у пациентов с ХСН [Гиляревский и др., 2010; Montalescot et al., 2013; Belsey et al., 2015].

Большинство исследований, подтверждающих эффективность β -блокаторов у пациентов с ИБС, предшествуют текущей эре коронарной реваскуляризации, интенсивной антикоагулянтной терапии, использованию статинов, более жестким целевым уровням артериального давления (АД) и были специально разработаны для оценки их воздействия на стабильную стенокардию (Ст Ст). Бета-блокаторы уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС), АД и ударный объем (УО) – три ключевых детерминанты повышенной потребности миокарда в кислороде. Кроме того, β -блокаторы увеличивают коронарный кровоток за счет удлинения диастолы. В сочетании эти механизмы считаются основными в благотворном влиянии β -блокаторов на пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Изучено назначение β -блокаторов при ССЗ, таких как стабильная и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, ХСН, для контроля ЧСС при фибрилляции предсердий (ФП). Отмечено положительное влияние на течение рецидивирующего ОИМ и возвратной стенокардии [Montalescot et al., 2013; Belsey et al., 2015]. Также β -блокаторы могут улучшить состояние пациентов с ХСН, снижая нагрузку на миокард и влияя на внезапную сердечную смерть (ВСС) путем снижения вероятности аритмий [Montalescot et al., 2013; Belsey et al., 2015]. Следует отметить, что на сегодняшний день прием β -блокаторов пролонгируют для пациентов после реваскуляризации миокарда методом аорто-коронарного шунтирования (АКШ), даже для пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Однако доказательств их эффективности в послеоперационном периоде недостаточно и требуется уточнение персонализации групп больных для их назначения [Montalescot et al., 2013], поскольку некоторые β -блокаторы могут вызывать контрпродуктивные побочные эффекты, такие как диабет второго типа, бронхообструкция и дислипидемия [Banalore et al., 2012; Perk et al., 2012]. В нескольких исследованиях ряд авторов показали, что центральная роль β -блокаторов не может быть оправдана у пациентов с относительно низким риском, имеющих качественный контроль над своими сердечно-сосудистыми факторами риска и получающих доказательную базовую терапию [Banalore et al., 2012; Brinkman et al., 2014]. При этом отмечено, что у пациентов перенесших АКШ, дооперационная β -блокаторная терапия достигала 80–93 % за предыдущие несколько лет [Brinkman et al., 2014].

Для оценки связи терапии β -блокаторами с уменьшением частоты Ст Ст или сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных после АКШ был проведен анализ IMAGINE, который включал пациентов с низким уровнем риска и сохранной систолической функцией ЛЖ. Результаты этого анализа свидетельствуют о том, что β -блокаторы не оказывают дополнительного положительного эффекта после АКШ на уменьшение частоты ССС или возврат стенокардии во время наблюдения в среднем в течение 32 месяцев [Harmen et al., 2015].



Несколько потенциальных объяснений могут лежать в основе нейтральных эффектов терапии β -блокаторами у определенной категории больных. Так, у большинства пациентов после реваскуляризации устраняется ишемия миокарда, в связи с чем снижается риск ССС и преимущество β -блокаторов менее значимо для возникновения этих событий. Более ранние исследования также не показали преимущества приема метопролола в отношении физических нагрузок или ишемии миокарда у пациентов, реваскуляризованных методом АКШ [Sjoland et al., 1995]. В исследовании у пациентов с низким риском ССС установлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила $<1.4\%$ по сравнению с медицинским наблюдением в течение 3 лет, а заболеваемость всего – 9.4% . Эти данные схожи с полученными на популяции пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, но без установленного поражения коронарного русла, что подчеркивает низкую частоту ССС у данной популяции [Bangalore et al., 2012].

В исследовании с патологией коронарных артерий SIGNIFY показано, что ивабрадин, добавленный к рекомендованной лекарственной терапии с целью урежения ЧСС, не улучшил результат у пациентов с ИБС без клинических признаков сердечной недостаточности (СН). Определены данные, показывающие увеличение риска ССС у пациентов со Ст Ст функционального класса II или выше. Учитывая, что первичный сердечно-сосудистый эффект ивабрадина заключается в снижении ЧСС, эти результаты показывают, что повышенная ЧСС является всего лишь маркером риска, но не изменчивой детерминантой результатов у пациентов с ИБС без клинических признаков СН [Fox et al., 2014]. Таким образом, нейтральные результаты SIGNIFY предоставляют информацию, косвенно подтверждающую концепцию о том, что модуляция симпатического тонуса обычно неэффективна после реваскуляризации у пациентов с низким уровнем риска.

Другие исследования нашли благоприятную связь между приемом β -блокаторов и ССС у пациентов с недавним ОИМ и ХСН [Andersson et al., 2014]. Следует отметить, что β -блокаторы более широко рекомендованы пациентам после перенесенного ОИМ и пациентам с ХСН на основе экстраполяции влияния на прогноз [Прибылова и др., 2012; Belsey et al., 2015]. В некоторых исследованиях убедительно показано, что β -блокаторы снижают частоту антиангиальных приступов у больных СтСт [Belsey et al., 2015]. Противоречивые данные представлены в других исследованиях, в которых отмечено, что у пациентов с перенесенным в анамнезе ОИМ прием β -блокаторов не был связан с уменьшением ССС [Bangalore et al., 2012]. Также терапия β -блокаторами не была связана с лучшими 3-летними клиническими исходами у пациентов с ОИМ, которые прошли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и имели сохранную ФВ ЛЖ $>50\%$ [Lexus et al., 2014]. Бета-блокаторы особенно эффективны у пациентов с дисфункцией ЛЖ [Ozasa et al., 2010]. Лучшие результаты наблюдались у больных с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, принимающих β -блокаторы, в отличие от пациентов без β -блокаторной терапии. Представленные данные свидетельствуют о том, что защитные эффекты β -блокаторов ограничены и скорее показаны пациентам с недавним ОИМ, продолжающейся миокардиальной ишемией или значительной дисфункцией ЛЖ.

Таким образом, на сегодняшний день нет данных, подтверждающих неизбирательное применение β -блокаторов у пациентов, которые бессимптомны, имеют сохранную функцию ЛЖ после успешной реваскуляризации и получают доказательную терапию для пациентов с ИБС. Это отражено в последних рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (АНА) для лечения стабильной ишемической болезни сердца с рекомендацией класса Ib для этих пациентов [Fihn et al., 2012]. В рекомендациях Европейского Общества кардиологов (ESC) не упоминается конкретная рекомендация по применению β -блокаторов у пациентов с бессимптомным течением ИБС и низким уровнем риска [Montalescot et al., 2013]. Также отсутствуют данные о влиянии β -блокаторов у категории больных ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ от 40 до 50%, а изучение персонализированных подходов фармакотерапии остаются актуальными и значимыми. Противоречие повысилось в отношении эффективности β -блокаторов при несердечной хирургии, хотя по-прежнему

настоятельно рекомендуется (класс I) продолжать терапию β -блокаторами тем пациентам, которые уже получают эти препараты [Kristensen et al., 2014].

Следует отметить, что β -блокаторы в современной кардиологии продолжают оставаться одними из наиболее широко используемых групп препаратов для профилактики и лечения ССЗ. Они включают в себя разнообразные группы по фармакологическим свойствам. К ним относятся препараты, которые блокируют действие адреналина и норадреналина, влияющие на β_1 -адренергические и β_2 -адренергические рецепторы, и считаются неселективными (пропранолол, надолол, соталол). Например, пропранолол, несмотря на то, что он эффективен при лечении гипертонии, обладает побочными эффектами, связанными в основном с его способностью блокировать β_2 -адренергические рецепторы, особенно на уровне дыхательной системы, и преодолевать гематоэнцефалический барьер. Это привело к разработке и внедрению препаратов второго поколения с селективным эффектом на β_1 -кардиальные рецепторы, но не влияющие на вазодилатацию (атенолол, бисопролол, бетаксол, метопролол, талинолол, окспренолол, ацебутолол, целипролол) [Sharma et al., 2008]. В целом, традиционные β -блокаторы имеют более низкий клинический эффект по сравнению с другими классами лекарств. Примечательно, что они оказывают малое влияние на качество жизни и отрицательно влияют на метаболизм углеводов и липидов. Блокада β_1 -адренергических рецепторов может вызывать дислипидемию, так как эти рецепторы участвуют в механизме липолиза в адипоцитах.

Таким образом, фармакологические исследования этого типа препаратов продолжались в попытках синтезировать β -блокаторы с дополнительной характеристикой индуцирования периферической вазодилатации. Исследования привели к разработке β -блокаторов третьего поколения, которые отличаются механизмами, посредством которых они оказывают вазодилатацию. Это лабеталол (неселективный блокатор α_1 -адренорецепторов), карведилол (неселективный блокатор $\beta_1\beta_2$ и α_1 -адренорецепторов), дилевалол (неселективный блокатор β -адренорецепторов и частичный агонист β_2 -адренорецепторов), небиволол (β_1 -адреноблокатор с активацией эндотелиального NO). Таким образом, фармакологические и гемодинамические различия между обычными невазодилатирующими β -блокаторами и вазодилатирующими β -блокаторами имеют важные последствия, особенно при лечении осложненной гипертонии, связанной с диабетом или кардиометаболическим синдромом. Эффект на эндотелиальную дисфункцию может быть основным фактором, способствующим этим различиям.

Наиболее изученным и используемым β -блокатором третьего поколения с вазодилатирующими эффектами является карведилол. Карведилол является антагонистом α_1 -адренергических рецепторов, при этом обладает комбинированным антагонистическим действием как на β_1 , так и на β_2 -рецепторы. Карведилол обладает дополнительно эндотелий-зависимыми сосудорасширяющими свойствами у пациентов с гипертонией или ХСН. Дополнительный вазодилатирующий эффект карведилола обусловлен его влиянием на эндотелиальную функцию путём потенцирования высвобождения простагландинов и NO [Dargie et al., 2001]. Однако блокада β_2 -рецепторов вызывает побочные эффекты, такие как усталость и головокружение, что ограничивает его использование.

Небиволол является β -блокатором третьего поколения с наибольшей селективностью к сердечным β_1 -адренергическим рецепторам и самой высокой селективностью β_1 , β_2 -адренергических рецепторов по сравнению с другими β -блокаторами. Небиволол не влияет на α -адренергические рецепторы и лишен собственной симпатомиметической активности [Van de Water et al., 1988]. Имея данные характеристики, небиволол обладает свойствами эффективного снижения системного сосудистого сопротивления, периферического сосудистого сопротивления, увеличения сердечного выброса (СВ) и УО, улучшения систолической и диастолической функции сердца [Sorrentino et al., 2011]. При этом небиволол высоко β_1 -селективен в дозах ≤ 10 мг в сутки. Установлено, что эти эффекты обусловлены за счет



увеличения эндотелием эндотелиальной синтазы NO с помощью стимулирующего эффекта, опосредованного через β_3 агонизм [Tzemos et al., 2001].

Различный фармакологический профиль небиволола связан с рядом гемодинамически значимых эффектов: 1) β_1 -адренблокады, снижение ЧСС, улучшение систолического и диастолического АД, сократительной функции миокарда; 2) NO-опосредованная вазодилатация, которая приводит к уменьшению периферического сопротивления сосудов, увеличению УО, ФВ и поддержанию СВ [Munzel et al., 2009]; 3) вазодилатация и снижение окислительного стресса, способствующие благоприятному воздействию небиволола на метаболизм глюкозы и липидов [Fonseca, 2010]; 4) уменьшение объема и агрегации тромбоцитов за счет снижения остаточной аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов [Ignjatovic et al., 2016].

Эти признаки предполагают потенциально высокую эффективность небиволола при лечении АГ и ХСН. Важным является эндотелиально зависимые артериальные и венозные вазодилатирующие свойства небиволола, которые в значительной степени объясняются синергией производства NO [Gao et al., 1991]. Важно отметить, что участие α -адренергических рецепторов в этих эффектах исключено, тем самым показывая, что механизм действия небиволола протекает по иному в отличие от механизма действия карведилола. В ряде исследований были продемонстрированы благоприятные эндотелиальные эффекты небиволола при сравнительном анализе с невазодилатирующими β_1 -селективными блокаторами (атенолол, метопролол). Установлено, что небиволол, в сравнение с атенололом, значительно улучшает индекс вазодилатации мелких артерий [Arosio et al., 2002], параметры окислительного стресса [Fratta et al., 2005] и концентрацию диметиларгинина (ADMA) в плазме, эндогенного ингибитора продукции NO, который напрямую связан с сердечно-сосудистым риском [Bourgas et al., 2013]. Доказано, что небиволол также стимулирует изолированное образование NO в ткани самого миокарда [Maffei et al., 2007]. Сердечный синтез NO небивололом дополнительно влияет на сердечно-сосудистые эффекты у пациентов, страдающих ГБ и ХСН. Влияние небиволола на сердечную продукцию NO не зависит от ингибирования β_1 -адренергических рецепторов. Его действия на сердечную ткань опосредуются благодаря стимуляции β_3 -адренергических рецепторов для выделения NO и содействия неоангиогенезу [Maffei et al., 2007]. Таким образом, β_3 -адренергический рецептор стал потенциальной мишенью для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кардиопротекторные эффекты небиволола могут оказаться особенно полезными для лечения больных с ишемическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями путем сохранения коронарного резерва [Erdogan et al., 2007]. Действительно, недавние исследования показали, что небиволол предупреждает повреждение миокарда после ишемии-реперфузии благодаря быстрой активации эндотелиальной оксигеназы синтазы оксида азота (eNOS) и повышенной биодоступности NO [Aragón et al., 2011].

Недавний метаанализ использования β -блокаторов у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) показал, что лечение β -блокаторами приводит к значительному снижению смертности по сравнению с применением плацебо [Chatterjee et al., 2013]. У пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) отмечались улучшения до 4 %, а также снижение ВСС и смертей от ССЗ. Эти преимущества возникали независимо от продолжительности лечения или класса β -блокатора [Chatterjee et al., 2013]. Однако механизмы действия, посредством которых β -блокаторы оказывают положительное влияние на больных ХСН, не могут быть ограничены β -адренергической блокадой. Установлено, что β -блокаторы с вазодилатирующим эффектом (небиволол, карведилол, лабеталол) могут влиять на регресс ремоделирования миокарда [Pedersen et al., 2007; Howlett et al., 2014] и артериальную жесткость, которые имеют прямую связь с ХСН [Pedersen et al., 2009]. Точная роль этих механизмов, таких как NO-опосредованная вазодилатация в случае небиволола, до конца не изучена, что требует дополнительных исследований в специально спланированных испытаниях [Mason et al., 2009]. Определено, что небиволол благоприятно влияет

на течение ХСН с систолической дисфункцией, поскольку не вызывает ухудшение гемодинамики (повышенное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) и снижение СВ) [Triposkiadis et al., 2007]. В 12-месячном рандомизированном исследовании у пациентов с ХНсФВ улучшение гемодинамики и толерантности к физической нагрузке на фоне терапии небивололом были выше, чем при лечении ателололом [Nodari et al., 2003]. В исследовании CARNEBI (многопараметрическое сравнение карведилола против небиволола, против бисопролола при умеренной ХСН), пациенты, которые в течение 2 месяцев получали небиволол и бисопролол, достигли более лучших показателей диффузии легких и эффективности физических упражнений, чем в группе больных, принимающих карведилол [Contini et al., 2013]. Следует отметить, что рандомизированные клинические испытания в основном проводятся у пациентов с ХСНнФВ, и только у этих пациентов были продемонстрированы эффективные результаты лечения, хотя в наблюдательных исследованиях смертность пациентов с ХСНсФВ несколько ниже смертности пациентов с ХСНнФВ [Campbell et al., 2012].

Противоречивые данные получены у групп больных с ХСНсФВ. Преимущество лечения небивололом у пациентов с ХСНсФВ менее очевидно, чем у пациентов с ХСНнФВ. Так, терапия небивололом (титрование доз от 2.5 до 10 мг) в течение 5 недель у пациентов с ХСНсФВ не приводила к улучшению 6-минутных тестов ходьбы, пикового потребления кислорода, улучшению функционального класса ХСН и качества жизни по Миннесотскому опроснику по сравнению с применением плацебо [Conraads et al., 2012]. Напротив, два небольших исследования продемонстрировали предпочтительный гемодинамический эффект с небивололом против ателолола и метопролола, однако клинические результаты не были достаточно оценены [Vineanu et al., 2011]. Установлено, что ХСНсФВ в основном связана с диастолической дисфункцией ЛЖ и увеличением артериальной жесткости [Kovacs et al., 2014].

Диастолическая дисфункция на фоне ИБС представлена сложными патогенетическими механизмами. Так, вызывая системное воспаление с высокими циркулирующими уровнями интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), она приводит к коронарной микрососудистой эндотелиальной дисфункции в результате низкой биодоступности NO и увеличения количества активных форм кислорода. Низкая биодоступность NO ведет к снижению активности протеинкиназы G и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что в конечном итоге вызывает гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз с повышенной жесткостью и последующей диастолической дисфункцией [Paulus et al., 2013]. Жесткость кардиомиоцитов связана с увеличением белка титина, который связывает нити саркомеров миокарда и непосредственно влияет на пассивное расслабление. У пациентов с ХСНсФВ избыток протеинкиназы C и снижение протеинкиназы G приводят к уменьшению фосфорилирования титина и, следовательно, к увеличению пассивной жесткости [Hidalgo et al., 2009]. Оптимальное управление диастолической дисфункцией с ранних стадий до декомпенсации ХСНсФВ или ХСНнФВ остается относительно эмпирическим. Терапевтические цели включают улучшение состояния гемодинамического наполнения как для преднагрузки, так и для постнагрузки [Осипова и др., 2015].

Установлено, что при наличии диастолической дисфункции важно избегать тахикардии и контролировать ЧСС. Более низкая ЧСС вызывает увеличение времени заполнения ЛЖ, тем самым уравнивая сопротивление жесткого желудочка потоку диастолического наполнения и, следовательно, обеспечивая лучший УО. Бета-блокаторы нового поколения с вазодилатирующей активностью (небиволол и карведилол) уменьшают ЧСС и ишемию миокарда, а также пульсовое давление и жесткость аорты лучше, чем ателолол, поэтому они предпочтительны при лечении диастолической дисфункции ЛЖ [Galderisi et al., 2005]. Было показано, что небиволол более эффективно улучшает диастолическую дисфункцию [Nodari et al., 2003].



При этом представляют интерес исследования, опубликованные Galderisi et al., в которых показано, что резерв коронарного кровотока (РКК), обусловленный эпикардиальными коронарными стенозами, а также коронарной микрососудистой дисфункцией, влияет как на раннюю релаксацию, так и на давление наполнения независимо от наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ [Galderisi et al., 2008]. В отличие от β -блокаторов первого и второго поколений, которые оказывают противоречивое влияние на коронарный поток, препараты последнего поколения, такие как небиволол, улучшают РКК, возможно, уменьшая коронарное сопротивление [Galderisi et al., 2004].

Небиволол улучшает также давление наполнения путем изменения соотношения между ранним диастолическим трансмитральным потоком и ранней кольцевой скоростью E/E_m независимо от наличия гипертрофии ЛЖ. Через 3 месяца лечения небиволол значительно увеличивал значения E_m и уменьшал соотношение E/E_m, что коррелировало с увеличением РКК. Таким образом, связь между изменениями РКК и давлением наполнения указывает на возможный механизм улучшения коронарной микрососудистой функции и стимуляции высвобождения NO миокардом, вызванного небивололом [Galderisi et al., 2009].

Эффект небиволола на диастолическую функцию, возможно, связан также и с продолжительностью лечения. Так, при длительности терапии до 4 недель влияние небиволола было недостоверным, однако оно было достоверно значительным при пролонгированном лечении [Galderisi et al., 2009]. В связи с этим особый интерес представляют разработки исследований, направленные на изучение механизмов влияния небиволола при длительном приеме. Что касается метаболических эффектов, то новое вазодилатирующее поколение препаратов влияет на чувствительность к инсулину меньше, не ухудшая толерантность к глюкозе [ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, 2013.]. В целом, благоприятный гемодинамический профиль небиволола и положительные эффекты, такие как сохранение СВ, снижение периферического сосудистого сопротивления и улучшение диастолической функции, имеют клинически значимые преимущества при нарушениях систолической и диастолической функции миокарда, которые появляются в начале сердечно-сосудистого континуума.

Метаанализ 2015 года оценивал эффективность β -блокаторов и их влияние на смертность и заболеваемость у пациентов с ХСНсФВ [Bavishi et al., 2015]. Установлено, что лечение β -блокаторами значительно коррелировало с более низкой смертностью от всех причин. Анализ подгруппы показал, что положительный эффект β -блокаторов на выживаемость был установлен у лиц среднего возраста. Профилактические эффекты β -блокаторов в развитии суправентрикулярных аритмий (СВА) были установлены у пациентов, подвергнутых реваскуляризации методом АКШ. Andrews и соавторы провели метаанализ для определения эффективности дигоксина, верапамила и β -блокаторов для профилактики суправентрикулярных аритмий (СВА) после операции АКШ [Andrews et al., 1991]. Определено, что дигоксин и верапамил не уменьшали вероятность СВА после операции АКШ, а вероятность развития СВА у пациентов, получавших β -блокаторы, была значительно ниже по сравнению с контролем.

В отличие от работ, направленных на исследования больных ХСНнФВ, существует нехватка крупных научно обоснованных исследований, доказывающих влияние фармакотерапии на облегчение течения и замедление прогрессирования заболевания у больных ХСНсФВ. Несколько текущих испытаний с существующими и новыми препаратами пытаются выполнить эти задачи.

Например, такие: «Сравнительные эффекты небиволола и карведилола на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса: протокол исследования для рандомизированного контролируемого исследования», «Улучшение персонализации лечения небивололом легочной гипертензии, связанной с диастолической сердечной недостаточностью». В настоящее время преимущество применения небиволола у пациентов с ХСНсФВ не доказано и

требует более крупных рандомизированных клинических испытаний или специально спланированных работ с определенными категориями больных.

Список литературы References

1. Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М. 2010. Клинические подходы к интерпретации результатов клинических исследований бета-блокаторов при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 6 (2): 201–205.
Gilyarevsky S.R., Kuzmina I.M. 2010. Klinicheskie podkhody k interpretatsii rezul'tatov klinicheskikh issledovaniy beta-blokatorov pri lechenii bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. [Clinical approaches to the interpretation of the results of clinical studies of beta-blockers in the treatment of patients with chronic heart failure] - Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii, 6 (2): 201-205. (in Russian)
2. Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Белоусова О.Н. 2015. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 29, 4 (201): 11–15.
Osipova O. A., Petrova G. D., Shekhovtsova L. V., Nagibina A. I., Belousova O. N. 2015. Osnovnye patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na fone ishemicheskoy bolezni serdtsa. [The main pathogenetic mechanisms of the development of chronic heart failure on the background of coronary heart disease]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya, 29, 4 (201): 11–15. (in Russian)
3. Прибылова Н.Н., Осипова О.А. 2012. Анализ смертности у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения бета-адреноблокаторами. Системный анализ и управление в биомедицинских системах, 11 (2): 551–554.
Pribylova N.N., Osipova O. A. 2012. Analiz smertnosti u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu na fone lecheniya beta-adrenoblokatorami. [Analysis of mortality in patients with chronic heart failure during treatment with beta-blockers]. – Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh, 11 (2): 551–554. (in Russian)
4. Andersson C., Shilane D., Go A.S., Chang T.I., Kazi D., Solomon M.D., Boothroyd D.B., Hlatky M.A. 2014. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. Jul 22; 64 (3): 247–52.
5. Andrews T.C., Reimold S.C., Berlin J.A., Antman E.M. 1991. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. Circulation. Nov; 84 (Suppl 5): III236–44.
6. Aragón J.P., Condit M.E., Bhushan S., Predmore B.L., Patel S.S., Grinsfelder D.B., Gundewar S., Jha S., Calvert J.W., Barouch L.A., Lavu M., Wright H.M., Lefler D.J. 2011. Beta (3)-adrenoreceptor stimulation ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase and neuronal nitric oxide synthase activation. J Am Coll Cardiol. Dec 13; 58 (25):2683-91.
7. Arosio E., De Marchi S., Prior M., Zannoni M., Lechi A. 2002. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. J Hypertens. Sep; 2 (9):1793–7.
8. Bangalore S., Steg G., Deedwania P., Crowley K., Eagle K.A., Goto S., Ohman E.M., Cannon C.P., Smith S.C., Zeymer U., Hoffman E.B., Messerli F.H., Bhatt D.L. 2012. REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA. Oct 3; 308 (13): 1340–9.
9. Bavishi C., Chatterjee S., Ather S., Patel D., Messerli F.H. 2015. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis. Heart Fail Rev. Mar; 20 (2):193–201.
10. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. 2015. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. Jul; 22 (7): 837–48.
11. Brinkman W., Herbert M.A., O'Brien S., Filardo G., Prince S., Dewey T., Magee M., Ryan W., Mack M. 2014. Preoperative beta-blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis. JAMA Intern Med. Aug; 174 (8): 1320–7.
12. Bouras G., Deftereos S., Tousoulis D., Giannopoulos G., Chatzis G., Tsounis D.,



Cleman M.W., Stefanadis C. 2013. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.*; 13 (2): 180–200.

13. Campbell R.T., Jhund P.S., Castagno D., Hawkins N.M., Petrie M.C., McMurray J.J. 2012. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* Dec 11; 60 (23): 2349–56.

14. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F., Castagno D., Van Tassell B., Mukherjee D., Lichstein E. 2013. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* Jan 16; 346: f55.

15. Conraads V.M., Metra M., Kamp O., De Keulenaer G.W., Pieske B., Zamorano J., Vardas P.E., Böhm M., Dei Cas L. 2012. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail.* Feb; 14 (2): 219–25.

16. Contini M., Apostolo A., Cattadori G., Paolillo S., Iorio A., Bertella E., Salvioni E., Alimento M., Farina S., Palermo P., Loguercio M., Mantegazza V., Karsten M., Sciomer S., Magri D., Fiorentini C., Agostoni P. 2013. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEBivolol, vs. Bisoprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int J Cardiol.* Oct 3; 168 (3): 2134–40.

17. Dargie H.J. 2001. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* May 5; 357 (9266): 1385–90.

18. Erdogan D., Gullu H., Caliskan M., et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2007 Mar; 93 (3): 319–24.

19. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., Douglas P.S., Foody J.M., Gerber T.C., Hinderliter A.L., King S.B. 3rd, Kligfield P.D., Krumholz H.M., Kwong R.Y., Lim M.J., Linderbaum J.A., Mack M.J., Munger M.A., Prager R.L., Sabik J.F., Shaw L.J., Sikkema J.D., Smith C.R. Jr., Smith S.C. Jr., Spertus J.A., Williams S.V. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 18; 60 (24): e 44–e 164.

20. Fonseca V.A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* 2010 Mar; 6 (3): 615–29.

21. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.C., Tendera M., Ferrari R. 2014. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* Sep 18; 371 (12): 1091–9.

22. Fratta Pasini A., Garbin U., Nava M.C., Stranieri C., Davoli A., Sawamura T., Lo Cascio V., Cominacini L. 2005. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens.* Mar; 23 (3): 589–96.

23. Fu G.S., Huang H., Chen F., Wang H.P., Qian L.B., Ke X.Y., Xia Q. 2007. Carvedilol ameliorates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* Jul 19; 567 (3): 223–30.

24. Galderisi M. 2005. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound.* 3: 9–9.

25. Galderisi M., de Simone G., D'Errico A., Sidiropulos M., Viceconti R., Chinali M., Mondillo S., de Divitiis O. 2008. Independent association of coronary flow reserve with left ventricular relaxation and filling pressure in arterial hypertension. *Am J Hypertens.* Sep; 21 (9): 1040–6.

26. Galderisi M., Cicala S., D'Errico A., de Divitiis O., de Simone G. 2004. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens.* Nov; 22 (11): 2201–8.

27. Galderisi M., D'Errico A., Sidiropulos M., Innelli P., de Divitiis O., de Simone G. 2009. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens.* Oct; 27 (10):2108-15.

28. Gao Y.S., Nagao T., Bond R.A. 1991. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991 Jun; 17(6):964-9.

29. Booi H.G., Damman K., Warnica J.W., Rouleau J.L., van Gilst W.H., Westenbrink B.D. 2015. β -blocker Therapy is Not Associated with Reductions in Angina or Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Insights from the IMAGINE Trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* Jun; 29 (3):277-85.

30. Hidalgo C., Hudson B., Bogomolovas J., Zhu Y., Anderson B., Greaser M., Labeit S., Granzier

H. 2009. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res.* Sep 25; 105 (7):631-8.

31. Howlett J.G. 2014. Nebivolol: vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* May; 30 (5 Suppl):S29-37.

32. Ignjatovic V., Pavlovic S., Miloradovic V., Andjelkovic N., Davidovic G., Djurdjevic P., 2016. Influence of different β -blockers on platelet aggregation in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* Jan;21(1):44-52.

33. Kovacs A., Papp Z., Nagy L. 2014. Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* Jul; 10 (3): 389-98.

34. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirmes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the joint task force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) *Eur Heart J.* 2014 Sep 14;35(35):2383-431.

35. Lexis C.P., van der Horst I.C., Lipsic E., Wieringa W., de Boer R.A., van den Heuvel A.F., van der Werf H.W., Schurer R.A., Pundziute G., Tan E.S., Nieuwland W., Willemsen H.M., Dorhout B., Molmans B.H., van der Horst-Schrivers A.N., Wolffenbuttel B.H., ter Horst G.J., van Rossum A.C., Tijssen J.G., Hillege H.L., de Smet B.J., van der Harst P., van Veldhuisen D.J. 2014. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial. *JAMA.* Apr 16; 311 (15): 1526-35

36. Maffei A., Di Pardo A., Carangi R., Carullo P., Poulet R., Gentile M.T., Vecchione C., Lembo G. 2007. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension.* Oct; 50 (4):652-6.

37. Mason R., Giles T., Sowers J. 2009. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* Aug; 54 (2):123-8.

38. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirmes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S.; Document Reviewers, Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M.J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., Hamilos M., Hasdai D., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S.D., Lancellotti P., Maggioni A.P., Piepoli M.F., Pries A.R., Romeo F., Rydén L., Simoons M.L., Sirmes P.A., Steg P.G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirir A., Zamorano J.L. 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* Oct;34(38):2949-3003.

39. Munzel T., Gori T. 2009. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol.* Oct 13; 54 (16):1491-9.

40. Nodari S., Metra M. Dei Cas L. β -Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail.* 2003 Oct; 5 (5):621-7.

41. Ozasa N., Kimura T., Morimoto T., Hou H., Tamura T., Shizuta S., Nakagawa Y., Furukawa Y., Hayashi Y., Nakao K., Matsuzaki M., Nobuyoshi M., Mitsudo K. 2010. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* Nov 1; 106 (9):1225-33.

42. Paulus W.J., Tschope C. 2013. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 23; 62 (4): 263-71.

43. Pedersen M.E., Cockcroft J. 2007. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep.* 2007 Aug; 9 (4): 69-77.

44. Pedersen M.E., Cockcroft J.R. 2009. What is the role, if any, for beta-blockers as initial therapy for uncomplicated hypertension? *Curr Opin Cardiol.* 2009 Jul; 24 (4):325-32.



45. Perk J., de Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syväne M., Scholte op Reimer W.J., Vrints C., Wood D., Zamorano J.L., Zannad F. 2012. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *Eur Heart J.* Jul; 33 (13):1635-701.
46. Sharma V., Dhillon P., Wambolt R., Parsons H., Brownsey R., Allard M.F., McNeill J.H. 294. Metoprolol improves cardiac function and modulates cardiac metabolism in the streptozotocin- diabetic rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Apr; (4): H1609-20.
47. Sjöland H., Caidahl K., Lurje L., Hjalmarson A., Herlitz J. Metoprolol treatment for two years after coronary bypass grafting: effects on exercise capacity and signs of myocardial ischaemia. *Br Heart J.* 1995 Sep; 74 (3): 235-41.
48. Sorrentino S.A., Doerries C., Manes C., Speer T., Dessy C., Lobysheva I., Mohmand W., Akbar R., Bahlmann F., Besler C., Schaefer A., Hilfiker-Kleiner D., Lüscher T.F., Balligand J.L., Drexler H., Landmesser U. 2011. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional β 1-blockade. *J Am Coll Cardiol.* Feb 1; 57 (5): 601-11.
49. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Simes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* Jul; 31 (7): 1281-357.
50. Triposkiadis F., Giamouzis G., Kelepeshis G., Sitafidis G., Skoularigis J., Demopoulos V. 2007. Acute hemodynamic effects of moderate doses of nebivolol versus metoprolol in patients with systolic heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Feb; 45 (2):71-7.
51. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. 2001. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation.* Jul 31; 104 (5): 511-4.
52. Van de Water A., Janssens W., Van Neuten J., Xhonneux R., De Cree J., Verhaegen H., Reneman R.S., Janssen P.A. 1988. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* May; 11 (5): 552-63.
53. Vinereanu D., Gherghinescu C., Ciobanu A.O., Magda S., Niculescu N., Dulgheru R., Dragoi R., Lautaru A., Cinteza M., Fraser A.G. 2011. Reversal of subclinical left ventricular dysfunction by antihypertensive treatment: a prospective trial of nebivolol against metoprolol. *J Hypertens.* Apr; 29 (4): 809-17.