

Заключение

Застойная СН, являясь важнейшей причиной сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2, привлекает внимание многих исследователей. Новые факты о значимости соединительной ткани миокарда в реализации сократительной способности кардиомиоцитов и внедрение современных методов клинической протеомики привели к открытию ранее неизвестных белковых соединений, регулирующих обмен экстрацеллюлярного матрикса миокарда, в частности к открытию резистина. Особые свойства этого белка, связанные с его воздействием на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентность, его синтез как адипоцитами жировой ткани, так и кардиомиоцитами сердечной мышцы, поставили вопрос о роли этого белка в развитии сердечно-сосудистой патологии при СД 2. В результате проведенных исследований была выдвинута гипотеза о гиперрезистинемии как маркере развития диабетической кардиомиопатии.

Проведенное нами исследование подтвердило важную роль физиологического уровня резистина в формировании сердечно-сосудистых показателей функционирования гипертрофированного миокарда у больных СД 2 с признаками застойной СН и поставило вопрос о возможной прогностической значимости разных уровней резистина и использования этих показателей для оптимизации выбора проводимой терапии.

Литература

1. Bore JS, Schuleri K. Myocardial remodeling: physiological and pathological. In: Greenberg B, ed. Myocardial remodeling mechanisms and treatment. New York: Taylor and Francis, 2006; p. 121–38.
2. Hein S, Arnon E, Kostin S et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107: 984–91.

3. Leiden J. The genetics of dilated cardiomyopathy: emerging clue to the puzzle. *N Engl J Med* 1997; 337: 1080–1.
4. Towbin JA. Role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 131–9.
5. Bowles NE, Bowles KP, Towbin JA. The «final common pathway» hypothesis and inherited cardiovascular disease: the role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 168–75.
6. Egbbali M, Tomek R, Woods C et al. Cardiac fibroblasts are predisposed to convert into myocyte phenotype: specific effect of TGFβ. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 795–9.
7. Tyagi SC, Lewis K, Pikes D et al. Stretch-induced membrane type matrix metalloproteinase and tissue plasminogen activator in cardiac fibroblast cells. *J Cell Physiol* 1998; 176: 734–82.
8. Hess OM, Schneider J, Koch R et al. Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. *Circulation* 1981; 63: 360–71.
9. Ding Q, Chai H, Mahmood N et al. Matrix metalloproteinases modulated by protein kinase C mediate resistin-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 2011; 53 (4): 1044–51.
10. Kang S, Chemaly ER, Hajjar RJ, Lebeche D. Resistin Promotes Cardiac Hypertrophy via the AMP-activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin (FMPK/mTOR) and c-Jun N-terminal Kinase/Insulin Receptor Substrate 1 (JNK/IRS1) pathways. *J Biol Chem* 2011; 286 (21): 18465–73.
11. Kim M, Oh JK, Sacata S et al. Role of Resistin in Cardiac Contractility and Hypertension. *J Moll Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 270–80.
12. Park H, Abima RS. Resistin in Rodents and Humans. *Diabetes Metab J* 2013; 37 (6): 404–14.
13. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L et al. Serum Resistin, Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* 2013; 8 (6): e64729. Doi:10.1371/journal.pone.0064729.
14. Boudina S, Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213–23.
15. Chemaly ER, Hadri L, Zhang S et al. Long-term in vivo Resistin Overexpression Induces Myocardial Dysfunction and Remodeling in Rats. *J Moll Cell Cardiol* 2011; 51 (2): 144–55.
16. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardio* 1992; 19: 1550–8.

Приоритеты выбора антигипертензивного препарата у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией и метаболическим синдромом

А.И.Пономарева¹, О.Г.Компаниец¹, В.В.Макухин¹, Г.С.Иванчура², Г.А.Агафонова¹, Н.В.Босак³

¹Кафедра клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар;

²ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Минздрава Краснодарского края, Краснодар, поликлиника специализированного курсового амбулаторного лечения;

³МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

В современной гипертензиологии для достижения целевого уровня артериального давления (АД) врач выбирает препарат из нескольких клинико-фармакологических групп антигипертензивных лекарственных средств. Общеизвестно, что лекарственная минимизация позволяет избежать негативного фармакодинамического и фармакодинамического взаимодействия, снижает риск нежелательных побочных реакций [1]. Именно поэтому в реальной клинической практике особым приоритетом, в частности при кардиальной полиморбидности, пользуются лекарственные сред-

ства, во-первых, способные приводить пациентов к целевым показателям по нескольким гемодинамическим параметрам и, во-вторых, используемые по двум и более показаниям в соответствии с инструкциями к препарату и фактами доказательной медицины.

α-Адреноблокаторы, центральные агонисты адренергических систем и прямые блокаторы ренина – ограничены единственным «кардиальным» показанием – артериальная гипертензия (АГ) [2]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина II назначаются в

лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Лидерами по количеству зарегистрированных показаний являются β -адреноблокаторы (β -АБ) и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Представители этих групп помимо антигипертензивного эффекта обладают отрицательным хронотропным действием, что позволяет применять их при синусовой тахикардии разного генеза и ишемической болезни сердца (ИБС); отрицательный батмотропный эффект нивелирует экстрасистолию; отрицательный дромотропный – обеспечивает замедление атриовентрикулярного проведения, снижая частоту желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий [3]. Несмотря на то что оба упомянутых класса препаратов обладают перечисленными фармакодинамическими достоинствами, трудно не заметить разительные отличия в частоте их назначения в реальной клинической практике в пользу β -АБ. Редкость назначения недигидропиридиновых антагонистов кальция связана прежде всего с противопоказанием к их применению при ХСН, в то время как доминирующее положение β -АБ обеспечено блестящей доказательной базой и наличием показаний в инструкциях в отношении лечения этого состояния.

Таким образом, для пациентов, имеющих разные сочетания АГ с ИБС, ХСН, тахиформами, нарушения ритма, β -АБ выступают в качестве доминирующей альтернативы, что позволяет снизить риски полипрагматии.

Помимо АГ ключевыми звеньями патогенетической цепочки, ведущей пациента к сердечно-сосудистой катастрофе, являются атерогенная дислипидемия и гипергликемия [4, 5]. Применение «ранних» неселективных β -АБ, сохраняющих высокую селективность к β_2 -адренорецепторам, вносит ятрогенный компонент в нарушение липидного и углеводного обменов. В метаанализе, включившем 94 492 пациента, показано, что применение β -АБ при АГ увеличивает риск развития сахарного диабета (СД) на 22% [6]. Результаты метаанализа (160 тыс. пациентов) показали, что применение β -АБ и диуретиков достоверно ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем использование плацебо, а наименьший риск возникновения СД зафиксирован при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина [7].

Влияние β -АБ на углеводный обмен осуществляется посредством β_2 -адренорецепторов, через эти же рецепторы регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени. Как следствие эти препараты увеличивают риск развития СД, а при его наличии ухудшают контроль гликемии и липидемии, несмотря на проводимую сахароснижающую терапию [8].

Метаболические осложнения фармакотерапии направили научный потенциал фармацевтики последних десятилетий на создание β -АБ с высоким профилем безопасности. Прорыв в увеличении афинности ксенобиотика к β_1 -адренорецепторам обеспечил **небиволола гидрохлорид** [9–11]. Оригинальный препарат небиволола гидрохлорид (Небилет[®], производство компании «Берлин-Хеми/ А. Менарини», Германия) представляет собой рацемическую смесь D-небиволола и L-небиволола в соотношении 1:1. Конкурентную высокоселективную блокаду β_1 -адренорецепторов вызывает D-небиволол, имеющий связь с белками крови 98,1%. Нивелирование адренергических влияний обеспечивает гипотензивный эффект у пациентов с АГ как в покое, так и при физической нагрузке и стрессе [2]. В первых отечественных исследованиях по применению небиволола с 1999 г. в основном изучались основные эффекты препарата и его профиль безопасности. Л.И.Ольбинская и соавт. показали сочетание высокой антигипертензивной активности с хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности при-

менения небиволола у пациентов с мягкой и умеренной АГ [12]. По гипотензивной эффективности 5 мг небиволола соответствует 100 мг атенолола [13]. Высокая антигипертензивная эффективность препарата доказана в крупных клинических исследованиях. В 65 исследованиях, охвативших 2874 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших небиволол, была показана его несомненная эффективность в среднем у 70% больных. Антигипертензивный эффект наступает через 2–5 дней, стойкий антигипертензивный эффект проявляется через 2 нед лечения, стабильное действие – через 1–2 мес [2, 14]. Лечение небивололом пациентов с АГ сопровождалось улучшением регуляторно-адаптивных возможностей организма, что проявилось в уменьшении ширины диапазона синхронизации сердечного и дыхательного ритмов, увеличении длительности развития синхронизации на минимальной границе [15]. Антигипертензивный эффект и органопротективное действие на органы-мишени получены при изучении комбинации препарата Небилет[®] с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента зофеноприлом (Зокардис[®]) [16]. Комбинированная терапия эналаприлом и небивололом у больных с хроническим пиелонефритом с нефрогенной АГ улучшила почечную гемодинамику и метаболизм оксида азота (NO) [17].

Инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия находится в основе патогенеза АГ при метаболическом синдроме, задействуя несколько механизмов: повышение активности симпатoadrenalовой системы и синтеза эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ (эндотелин-1, тромбоксан А₂) – и снижая секрецию таких мощных вазодилататоров, как простаглицлин и NO. L.van Bortel и соавт. проводилось полугодовое наблюдение за пациентами с АГ, принимающими Небилет[®] в суточной дозе 2,5–10 мг [18]. Оценивали состояние липидного спектра, микроциркуляцию, гемореологические характеристики до и после лечения методом конъюнктивальной биомикроскопии и с помощью лабораторных методов. Установлено корригирующее действие небиволола на исходно нарушенную микроциркуляцию за счет преимущественного действия на сосудистое и капиллярное звено. Длительное применение небиволола не сопряжено с отрицательным действием на липидный спектр плазмы, что особенно важно для профилактики появления ассоциированных с АГ клинических состояний, в частности, ИБС. Каждая составляющая «липидной триады» (гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и повышение фракции малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности) представляет собой независимый фактор риска развития ИБС, а наличие всех компонентов у пациентов даже без СД увеличивает риск ИБС в 3–5 раз. Необходимо обеспечить метаболическую нейтральность базовых антиангинальных средств, особенно β -АБ, показания к которым общепризнаны при постинфарктном кардиосклерозе, стенокардии напряжения. Антиангинальное действие β -АБ базируется на снижении потребности миокарда в кислороде на фоне медикаментозного урежения ритма и снижения сократимости [3]. О.И.Шушляпин и соавт. изучили комбинацию Небилет[®] + Кардиомагнил[®] + аторвастатин у пациентов с ИБС и дислипидемией. Атерогенные фракции холестерина снизились, что было более достоверным при дислипидемии IV типа по сравнению с дислипидемией IIА и IIВ типов [19]. При долгосрочном применении небиволол улучшает показатели углеводного и липидного обмена, повышает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает инсулинорезистентность, что очень важно у больных с метаболическим синдромом и СД [20, 21].

Не выявлено негативного влияния небиволола на показатели липидного обмена и уровень гликемии натощак, более того, глюкозолерантный тест показал снижение уровня глюкозы сыворотки крови у пациентов, принимавших Небилет®, с 7,0 до 5,55 ммоль/л, что подтверждает наличие у препарата особых свойств, принципиально отличающих его от всех остальных β-АБ [22].

Данные Ю.В.Гаврилова и соавт. в сравнительном рандомизированном исследовании антиангинальной эффективности небиволола в средней дозе 7,5 мг и метопролола в средней дозе 175 мг/сут у больных со стабильной стенокардией напряжения показали увеличение продолжительности нагрузочной пробы до появления стенокардии и депрессии сегмента ST на электрокардиограмме, а также более эффективное уменьшение количества эпизодов «немой» ишемии миокарда на фоне приема небиволола по сравнению с метопрололом [23]. В сравнении с другими β-АБ антиишемическое действие небиволола дополнено уникальным свойством его левовращающего энантиомера R-SSS-небиволола (L-небиволол). L-небиволол проявляет свойства мягкого вазодилатора за счет модуляции синтеза NO эндотелием сосудов с участием L-аргинина. Эндогенный NO, выделяемый эндотелием, является универсальным фактором-регулятором, вызывающим релаксацию сосудистой гладкомышечной стенки, ингибирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тормозящим пролиферацию гладкомышечных клеток, оказывающим цитопротекторное действие [24, 25]. При приеме небиволола внутрь происходит увеличение концентрации NO в плазме крови и улучшается вазодилатирующая функция эндотелия. Совершенствование вазодилатирующей функции эндотелия на фоне небиволола, повышение уровня нитратов/нитритов в плазме крови, нормализация показателей кислородтранспортной функции крови оптимизируют лечение как ИБС, так и АГ, причем не только на ранних стадиях заболевания, но и при АГ 3-й степени [26, 27]. Применение препарата Небилет® у больных АГ 2-й степени улучшало кислородное обеспечение тканей (увеличивался рO₂, нормализовался р50, уменьшалось рСО₂). У пациентов с АГ 3-й степени под влиянием небиволола уменьшались проявления гипоксии (увеличивалось р50, уменьшалось рСО₂). Положительное влияние препарата на кислородтранспортную функцию крови объясняется увеличением синтеза NO, который может изменять сродство гемоглобина к кислороду. Высокая селективность и способность оптимизировать вазодилатацию обеспечивают особый статус препарата Небилет® при лечении стенокардии у мужчин в связи с отсутствием типичного для многих препаратов этой группы отрицательного влияния на эректильную функцию [28].

Наличие метаболического синдрома в значительной степени повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности риск развития ишемического инсульта увеличивается в 1,5–2 раза (в 1,9 у мужчин и 1,52 у женщин) [29], риск развития ИБС – в 3 раза [30]. Такие факты обязывают врача индивидуализировать выбор лекарственного средства у пациентов с уже имеющейся кардиальной патологией и метаболическим синдромом.

Ниже представлен клинико-фармакологический разбор тактики кардиотропной фармакотерапии у пациента с сочетанной патологией.

Больной К., 59 лет, доставлен в приемное отделение стационара с жалобами на сильные головные боли в затылочной области пульсирующего характера, сопровождающиеся тошнотой, однократной рвотой, одышкой с затрудненным выдохом, учащенным сердцебиением, головокружением.

Объективно: состояние средней тяжести. Больной несколько возбужден, испуган. Кожные покровы чистые, повышенной влажности, отмечается гиперемия лица и шеи. В легких распространённые сухие экспираторные хрипы. Пульс – симметричный, напряжен, частый – 94 уд/мин; АД на правой руке – 195/100 мм рт. ст., на левой – 200/100 мм рт. ст. Границы сердца – левая – на 1,5 см снаружи от левой срединно-ключичной линии. Сердечные тоны звучные, ритмичные, акцент II тона на аорте. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 96 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков нижних конечностей нет.

В процессе сбора *анамнеза* выяснилось, что пациент более 10 лет наблюдается в поликлинике по месту жительства по поводу АГ, а также, с его слов, «болезни сердца и бронхов». Курит до 10–13 сигарет в день. Пять лет назад обследовался в стационаре, периодически направлялся на консультации к специалистам краевой поликлиники, заключенный консультантов, выписок с собой нет. Препараты принимает нерегулярно, в последние недели эпизодически лизиноприл, индапамид, ингаляции сальбутамола. За 3 дня до ухудшения состояния по совету приехавшего в гости родственника начал принимать 2 раза в сутки метопролол. Ночью проснулся от чувства нехватки воздуха с затрудненным выдохом, далее в течение дня более 5–6 раз использовал ингалятор с нестойким положительным эффектом, в день вызова бригады скорой помощи усугубилась одышка, повысилась АД.

В приемном покое в связи с повышенным АД, тахикардией и признаками бронхообструкции терапевтом назначен верапамил внутривенно, после инъекции усилились головокружение и слабость, появились брадикардия, отмечалось снижение АД до 60/40 мм рт. ст. По данным электрокардиографического исследования верифицирована атриовентрикулярная блокада 2-й степени, пациент переведен в отделение интенсивной терапии, где проведена синдромальная терапия с положительным эффектом, гемодинамика стабилизировалась на целевых значениях. Пациент переведен в кардиологическое отделение. Консультирован пульмонологом, кардиологом, проведено клинико-лабораторное и инструментальное дообследование, верифицирован *диагноз:* гипертоническая болезнь III стадии. Риск 4. ИБС: стенокардия напряжения II функционального класса. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) средней степени тяжести, фаза обострения. Дислипидемия. Ожирение 2-й степени.

При выписке рекомендованы гипотиазид 12,5 мг/сут, комбинированный препарат амлодипина и периндоприла (10/8 мг), небиволол (Небилет®) 5 мг/сут.

Анализ клинико-фармакологических аспектов ведения пациента на разных этапах оказания помощи выявляет достаточно типичные ситуации. На догоспитальном этапе пациент имел низкую приверженность лечению и недостаточную осведомленность об опасности применения лекарственных средств вне врачебного назначения, что привело к приему противопоказанного ему из-за бронхообструктивного синдрома метопролола. Последствиями приема метопролола стали усугубление бронхообструкции, дальнейший самостоятельный прием симпатомиметика сальбутамола «по требованию» превысил допустимую инструкцией кратность и вызвал гипертонический криз и тахикардию. Повышение АД и суправентрикулярные тахикардии у пациентов с бронхообструктивным синдромом купируются традиционно не β-АБ, а недигидропиридиновым антагонистом кальция, и с этой точки зрения тактика была верна. Однако недоучет негативного взаимодействия метопролола, принятого пациентом до госпитализации в стационар, и введенного в приемном от-

делении верапамила привел к резкому усилению фармакодинамического взаимодействия этих препаратов. Синергизм метопролола и верапамила в отношении хронотропного, инотропного и дромотропного эффектов вызвал выраженную брадикардию, гипотензию и атриовентрикулярную блокаду. При выписке обращает на себя внимание отсутствие детализации диагноза ХОБЛ и дислипидемии, отсутствие назначения статинов и препаратов, снижающих табачную зависимость. С учетом метаболических нарушений замена гипотиазида на индапамид является оптимальной. При появлении отечного синдрома приоритетом будет пользоваться торасемид, так как он в отличие от индапамида имеет в инструкции показание «отежный синдром» и является наиболее метаболически нейтральным диуретиком. В отношении метаболической нейтральности β -АБ именно Небилет® является доминирующей альтернативой в фармакотерапии кардиальной патологии. Фармакодинамика небиволола позволяет использовать его у разных категорий больных при АГ, ИБС, ХСН [31–34]. Особые свойства препарата Небилет® отличают его от других представителей своего класса и обуславливают хороший уровень ответа пациентов на терапию препаратом с одновременно более низкой частотой и выраженностью побочных явлений [35]. Позитивный эффект высокой аффинности к β_1 -адренорецепторам опосредует не только метаболическую нейтральность небиволола, но и минимизацию рисков других нежелательных явлений, связанных с блокадой β_2 -адренорецепторов, в частности, локализующихся на гладкомышечных клетках бронхов. Это крайне важно, так как ХОБЛ в экономически развитых странах прочно занимают 3–4-е место в ряду причин смерти, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [36–38].

Влияет ли наличие ХОБЛ на тактику выбора кардиотропных лекарственных средств? В клинических рекомендациях «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2011 г.) подчеркивается, что лечение ИБС и АГ у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что эти заболевания следует лечить иначе при наличии ХОБЛ [39]. Большинству пациентов с ИБС показаны β -АБ как для лечения стабильной стенокардии, так и после инфаркта миокарда. Терапия селективными β_1 -АБ характеризуется высоким профилем безопасности, польза от назначения селективных β_1 -АБ при ИБС значительно больше, чем связанный с лечением потенциальный риск, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ [39]. Следовательно, небиволол, обладая наибольшей аффинностью к β_1 -адренорецепторам, в описанном нами клиническом случае является оптимальным β -АБ. Более чем у 1/2 больных ХОБЛ течение заболевания осложняется развитием хронического легочного сердца [40, 41], нарушениями ритма [42–44]. У многих пациентов, аналогично нашему клиническому случаю, ХОБЛ сопровождается тахикардией в ответ на гипоксию и ятрогенное влияние, связанное с приемом подавляющего большинства бронхолитиков. В разделе «Фармакодинамика» в инструкции к препарату Небилет® указано антиаритмическое действие, связанное с подавлением патологического автоматизма и замедлением атриовентрикулярной проводимости [2] без упоминания о нарушении ритма в качестве показания. В связи с этим представляют интерес соответствующие исследовательские работы Т.Е.Морозовой и Е.Р.Латыповой [45], в которых изучены характер и частота нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с хроническим легочным сердцем в зависимости от клинико-функционального класса заболевания, а также эффективность небиволола у больных с экстрасистолией и мерцатель-

ной аритмией (фибрилляцией предсердий). В указанной работе не выявлены ухудшения пиковой скорости выдоха, показана клиническая эффективность применения небиволола у больных с экстрасистолией и мерцательной аритмией. С этими данными согласуются результаты сравнительного рандомизированного изучения дисперсии зубца P – неинвазивного электрокардиографического предиктора фибрилляции предсердий, нормализация которого уменьшает риск развития данного нарушения ритма. Проводилось сравнение эффектов небиволола и ателолола на длительность и дисперсию зубца P у пациентов с мягкой и умеренной АГ, которые получали либо 5 мг небиволола, либо 50 мг ателолола в сутки в течение 1 мес, что привело к снижению дисперсии зубца P в обеих группах [46]. У пациента, описанного в нашем клиническом случае, препарат Небилет® в соответствии с описанной фармакодинамикой должен нивелировать учащение ритма, снизить потребность миокарда в кислороде и способствовать вазодилатации коронарных артерий за счет влияния на синтез NO с участием L-аргинина, что особенно важно с учетом верифицированной в стационаре стенокардии напряжения. Целевая ЧСС для таких пациентов 55–60 уд/мин, при необходимости для усиления отрицательного хронотропного эффекта возможно подключение ивабрадина.

Таким образом, применение селективного β -АБ небиволола у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией (АГ, ИБС, ХОБЛ) является позитивным как в отношении эффективности и снижения риска полипрагмазии, так и в отношении метаболической нейтральности, что крайне важно в реальной клинической практике врачей разных специальностей, все чаще курирующих пациентов, имеющих нарушения углеводного обмена и дислипидемии.

Литература

1. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б.Белюсова, В.К.Лепяхина, В.Г.Жукеса, В.И.Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: grls.rosminzdrav.ru/
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Е.Е.Чазова, Ю.Н.Беленкова. М.: Липпинг, 2004: 6.
4. Gress TW, Nieto FJ, Sbabar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
5. Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–4.
6. Kovacic D, Marinsek M, Gobec L et al. Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2008; 97 (1): 24–31.
7. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 207–10.
8. Мамедов М.Н., Поддубская Е.А., Ковригина М.Н. и др. Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; 8 (1): 81–7.
9. Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: Comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc Drugs Therapy* 1998; 12: 339–44.
10. Van de Water A et al. Pharmacological and hemodynamic profile of Nebivolol, a chemically novel, potent and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharm* 1998; 11: 552–63.
11. Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. *J Clin Pharm Ther* 2003; 2 (3): 179–86.
12. Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Хапаев Б.А. Антигипертензивная эффективность и безопасность долгосрочной терапии β_1 -кардиоселективным адреноблокатором небивололом при монотерапии или в комбинации с

- гидрохлоротиазидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 5.
13. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? *Артериальная гипертензия.* 2011; 17 (2): 102–14.
14. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of nebivolol in clinical trials comparing it with other selective beta-blockers in the treatment of hypertension. *A meta-analysis. High Blood Press Cardiovasc Prevent* 2005; 12 (1): 27–35.
15. Самородская Н.А., Компаниец О.Г., Иванчура Г.С., Пономарева А.И. Бета-адреноблокаторы в лечении сочетанной сердечно-сосудистой патологии и коррекции регуляторно-адаптивных возможностей пациентов с артериальной гипертензией. *Вестн. муницип. здравоохранения.* Краснодар: МУЗ ГБ № 2, 2011; 13 (1): 1–7. URL: <http://vestnikmldo.ru/pdf/11/01/05.pdf>
16. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антигипертензивная эффективность и влияние на состояние органов-мишеней терапии зольноприлом, в том числе в сочетании с небивололом. *Рос. кардиол. журн.* 2007; 6: 42–50.
17. Абазжанова Н.Р., Даминов Б.Т. Особенности почечной гемодинамики и метаболизма оксида азота в ходе коррекции нефрогенной артериальной гипертензии эналаприлом и небивололом. *Врач-аспирант.* 2009; 3: 248–52.
18. Van Bortel LM, Vulpitt C, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060–6.
19. Шушлягин О.И., Шелест А.Н., Шумова Н.В. и др. Ловастатин и аторвастатин + Небилет + кардиомагнил в терапии дислипотеидемий. Серия «Медицина. Фармация». Научные ведомости. 2011; 10 (105): 70–6.
20. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Петрий В.В. и др. Антигипертензивная эффективность кардиоселективных бета-адреноблокаторов – метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом II типа. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 2: 44–8.
21. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Гемодинамические и клинические эффекты фармакологической модуляции синтеза оксида азота в сосудистом эндотелии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2004; 5.
22. Морозова Т.Е., Шилов Е.М., Белобородова А.В., Андрущишина Т.Б. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек. *Возможности Небилета.* *Cons. Med.* 2010; 5 (12): 125–30.
23. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Рац. фармакотерапия в кардиологии.* 2007; 3 (2): 11–5.
24. Ignarro LJ, Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 17–23.
25. Kapila V, Sellke FW, Suuronen EJ et al. Nitric oxide and the angiogenic response: can we improve the results of therapeutic angiogenesis? *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14 (1): 37–44.
26. Пронько Т.П., Лис М.А. Влияние β-селективного адреноблокатора Небилета на функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией. *Здравоохранение.* 2003; 12: 9–11.
27. Pronko TP, Zinchuk VV. Effect of nebivolol on blood oxygen transport indices and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009; 29: 170–6.
28. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Особенности лекарственной терапии стенокардии у мужчин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014; 13 (2): 61–4.
29. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385–90.
30. Isomaa B, Lahti K, Almgren P et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24 (4): 683–9.
31. Маркова Л.И., Самсонова И.В., Самойленко Т.Н., Радзевич А.Э. Влияние небиволола на микроциркуляцию, гемореологию, липидный спектр крови у больных артериальной гипертензией. *Мед. помощь.* 2009; 1: 34–6.
32. Хурс Е.М., Зиновьева Ю.А., Поддубная А.В., Смоленская О.Г. Влияние небиволола на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией без хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2007; 47 (12): 15–20.
33. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Рац. фармакотерапия в кардиологии.* 2007; 3 (2): 11–5.
34. Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И. Оценка клинико-гемодинамического действия небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 2.
35. Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Exp Opt Pharmacother* 2004; 5 (4): 893–9.
36. Talikka M, Sierro N, Ivanov NV et al. Genomic impact of cigarette smoke, with application to three smoking-related diseases. *Critical Rev Toxicol* 2012; 42 (10): 877–89.
37. Wilker EH, Alexeeff SE, Poon A et al. Candidate Genes for Respiratory Disease Associated with Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Elderly Men. *Atherosclerosis* 2009; 206 (2): 480–5.
38. Cui H, Miao D-M, Wei Z-M et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 5–10.
39. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. Под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
40. Lewis MJ, Short AL, Lewis KE. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma. *Respir Med* 2006; 100: 1688–705.
41. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: *Хронические обструктивные болезни легких.* М.: Медицина, 2000; с. 11–25.
42. Гросу А.А., Штырбул А.А., Шевченко Н.М. Нарушения сердечного ритма у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (обзор). *Терапевт. арх.* 1988; 12: 133–6.
43. Добротворская Т.Е., Химочко Т.Г., Орлова О.П., Гордина О.В. Хроническое легочное сердце: результаты суточного мониторинга ЭКГ. В кн.: *Вопросы кардиологии. Тезисы докладов I съезда кардиологов Казахстана.* Алма-Ата, 1991; с. 81.
44. Лысый Ю.С. Нарушение сердечного ритма у больных с хроническим легочным сердцем. *Дис. ... канд. мед. наук.* Минск, 1999.
45. Морозова Т.Е., Латыпова Е.Р. Больной артериальной гипертензией и с метаболическим синдромом: какой β-адреноблокатор выбрать? *Cons. Med.* 2013; 10 (15): 5–8.
46. Гунсер М., Фетцер Д.В., Гунес Й. и др. Сравнение влияния небиволола и атенолола на дисперсию зубца Р у пациентов с гипертензивной болезнью. *Кардиология.* 2008; 48 (4): 42–5.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини»

