

РОЛЬ НЕБИВОЛОЛА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Джанаева Р.Л., Астахова З.Т., Макоева В.Ю.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения суперселективного β -адреноблокатора (β -АБ) с вазодилатирующими свойствами небиволола у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I – III ФК, осложнившейся течением ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 42 больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН I – III ФК по NYHA (30 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 52 до 73 лет. Небиволол назначался однократно утром в составе комплексной терапии ХСН в течение 12 недель. Оценивалась клиническая эффективность и внутрисердечная гемодинамика по данным эхокардиографии.

Результаты. Через 12 недель наблюдения при уменьшении клинических проявлений декомпенсации (отеки, одышка, сердцебиение, слабость), достоверно снижались ФК ХСН: с $3,12 \pm 0,08$ до $1,88 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Возросла толерантность к физическим нагрузкам. Отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД у лиц, страдающих артериальной гипертензией. У всех пациентов достоверно снижались ЧСС – с $76,80 \pm 10,41$ до $62,0 \pm 5,54$ в минуту ($p < 0,05$). Небиволол улучшал показатели патологического ремоделирования и внутрисердечной гемодинамики. Заметно уменьшились КДО (на 19,5%) и КСО (на 15,7%), ММЛЖ (в среднем на 22,4%). Положительные изменения со стороны систолической функции нашли свое подтверждение в статистически значимом увеличении ФВ ЛЖ в среднем на 23,8%, и ФУ на 38,3%. Небиволол оказывает положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ: увеличивает V_e , соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения (Е/А) – с $1,12 \pm 0,34$ до $1,29 \pm 0,45$ ($p < 0,05$).

Заключение. Терапия небивололом приводит к улучшению клинического статуса пациентов, благотворно влияет на параметры общей и внутрисердечной гемодинамики.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 48–51

Ключевые слова: небиволол, хроническая сердечная недостаточность, внутрисердечная гемодинамика, диастолическая дисфункция.

ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава», Владикавказ, Россия.

Джанаева Р.Л.* – аспирант кафедры госпитальной терапии с ЛФК и ВК и курсом дерматовенерологии; Астахова З.Т. – научный руководитель, д.м.н., проф., заведующая кафедрой госпитальной терапии с ЛФК и ВК и курсом дерматовенерологии; Макоева В.Ю. – аспирант кафедры госпитальной терапии с ЛФК и ВК и курсом дерматовенерологии.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): rozaliya_d_81@mail.ru

Рукопись получена 01.01.2012

Принято к публикации 02.02.2012

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Характеризуется быстрым прогрессированием, ранней потерей трудоспособности, инвалидизацией и ухудшением качества жизни всё большего количества больных.

Рост заболеваемости и смертности происходит на фоне значительных достижений в лечении пациентов с болезнями сердца, в первую очередь – ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. Уже на самой ранней стадии заболевания изменяется динамическое равновесие симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, эндотелина, вазопрессина, и, имеющих противоположное действие, системы натрийуретических пептидов, брадикинина, вазодилатирующих простаноидов, оксида азота и некоторых других. Кратковременная компенсаторная активация тканевых нейрогормональных систем переходит в свою противоположность – хроническую гиперактивацию, что способствует развитию ремоделирования миокарда, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка.

Существуют 3 основных цели лечения пациентов с ХСН: улучшение симптоматики и качества жизни пациентов, замедление прогрессирования функциональных нарушений в сердечно – сосудистой системе и уменьшение смертности. Применение в медикаментозной терапии больных с сердечной недостаточностью кровообращения ингибиторов ангиотензинпревращаю-

щего фермента (иАПФ) и β -адреноблокаторов (β -АБ) существенно изменило концепцию патогенеза прогрессирования сердечной недостаточности [5].

Право называться “средством номер 1” в лечении больных сердечной недостаточностью иАПФ заслужили благодаря своим уникальным способностям: улучшать клиническую симптоматику и качество жизни, замедлять прогрессирование заболевания и, самое главное, продлевать жизнь пациентов.

Рациональным обоснованием применения β -АБ в лечении ХСН является блокада симпатико-адреналовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз у данной категории пациентов [6]. Активность САС нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем начиная со II ФК по NYHA преобладают негативные дезадаптивные свойства катехоламинов [3]. Основная идея применения β -АБ в лечении ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности [1].

На сегодняшний день существует три поколения β -АБ. Особого внимания, на наш взгляд, в настоящее время заслуживают лишь β -АБ третьего поколения, которые доказали свое несомненное превосходство над препаратами первого и второго поколения: одним из них является суперселективный β -АБ с вазодилатирующими свойствами – небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия). Небиволол обладает двумя основными фармакологическими эффектами: это высокоселективная блокада β_1 -адренорецепторов и модули-

Таблица 1

Динамика показателей ремоделирования и центральной гемодинамики у больных ХСН

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	p
КДР, см	5,49±2,3	4,97±2,9	0,025
КСР, см	3,86±1,87	2,95±2,1	0,025
КДО, мл	196,48±14,66	172,12±8,87	0,005
КСО, мл	87,76±18,63	73,23±11,23	0,005
ММЛЖ, г/см ³	127,01±16,78	107,60±14,42	0,0028
ФВ, %	42,36±5,4	57,67±4,7	0,001
ФУ, %	27,04±7,68	36,70±6,91	0,005
МО, см ³ /мин	4,89±1,27	4,58±1,65	0,005
УО, см ³	62,47±11,54	64,89±16,78	0,0005
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	2298,00±536,27	1879,10±386,07	0,0005

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объём, КСО — конечно-систолический объём, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФУ — фракция укорочения, МО — минутный объём, УО — ударный объём, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление.

рующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов. Однако, на наш взгляд, до настоящего времени мнение о применении β-АБ в лечении ХСН неоднозначно, что может быть связано с недостаточной изученностью данного вопроса.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения небиволола у больных ХСН I–III ФК, осложнившей течение ИБС (изменение показателей гемодинамики, систолическую и диастолическую функции левого желудочка).

Материал и методы

В исследование включены 42 больных постинфарктным кардиосклерозом (30 мужчин и 12 женщин в возрасте от 52 до 73 лет), осложненным ХСН I – III ФК по NYHA. Из сопутствующих заболеваний у 29 человек — артериальная гипертензия, у 18 больных — сахарный диабет 2 типа. В клинической картине доминирующей жалобой была одышка — у 30 больных, общая слабость отмечалась у 25 больных, у 18 пациентов — отеки нижних конечностей, ощущение учащенного сердцебиения у 16 исследуемых (рис. 1). Небиволол назначался методом титрования в составе комплексной терапии (иАПФ, диуретики, сердечные гликозиды — по необходимости) до достижения целевой дозы — 5 мг один раз в сутки при хорошей переносимости препарата. Пациентов обследовали исходно и через 3 месяца лечения. Оценивались динамика: ФК ХСН, гемодинамических показателей — частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), толерантности к физической нагрузке (тест с 6 — минутной ходьбой). ЭхоКГ исследование осуществлялось на аппарате Vingmed — 725, фирмы Sonotron датчиком 3,25 МГц по стандартной методике. Определяли следующие параметры ремоделирования и центральной гемодинамики: конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). По формулам L. Techholz (1976) вычислялись: конечно-диастоличе-

ский (КДО) и конечно-систолический (КСО) объёмы ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ в систолу и фракция укорочения (ФУ). Оценивались ударный (УО) и минутный (МО) объёмы, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определялась по формуле R. B. Devereux (1977). Также были определены параметры диастолической функции ЛЖ (отношения пиковой скорости раннего (V_e) к пиковой скорости позднего (V_a) диастолического наполнения — V_e/V_a, время изоволюмического расслабления миокарда (IVRT)).

Результаты и обсуждение

Спустя 12 недель наблюдения было отмечено улучшение клинического состояния пациентов. Под влиянием терапии при уменьшении клинических проявлений декомпенсации (отеки, одышка, сердцебиение, слабость), достоверно снижался ФК ХСН: с 3,12±0,08 до 1,88±0,05 (p<0,05). Возросла толерантность к физическим нагрузкам — увеличилась дистанция 6-минутной ходьбы с 242,00±39,15 до 301,70±49,21 м (p<0,05).

Наблюдалось достоверное снижение систолического АД — с 148,15±21,63 до 126,21±14,86 мм рт.ст. (p<0,05) и диастолического АД — с 94,70±11,4 до 82,60±8,30 мм рт.ст. (p<0,05) у лиц, страдающих артериальной гипертензией. У всех пациентов отмечено достоверное снижение ЧСС — с 76,80±10,41 до 62,0±5,54 ударов в минуту (p<0,05).

Прием небиволола достоверно уменьшал показатели патологического ремоделирования миокарда левого желудочка и внутрисердечной гемодинамики (табл. 1). Отмечалась тенденция к улучшению основных гемодинамических параметров: заметно уменьшились КДО (на 19,5%) и КСО (на 15,7%), ММЛЖ (в среднем на 22,4%). Данные изменения, вероятней всего, свидетельствуют о способности небиволола оказывать влияние на обратное развитие патологического ремоделирования и благоприятно воздействовать на систолическую функцию ЛЖ.

Таблица 2
Изменение параметров диастолической функции ИБС в сочетании с АГ у больных под влиянием терапии небивололом

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	p<
Ve, м/с	0,61±0,092	0,70±0,085	0,005
Va, м/с	0,68±0,079	0,57±0,086	0,005
E/A	1,120±0,34	1,290±0,45	0,005
IVRT, мс	102,30±18,27	91,15±8,76	0,005

Сокращения: Ve – пиковая скорость раннего диастолического наполнения, Va – пиковая скорость позднего диастолического наполнения, E/A – соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления миокарда.

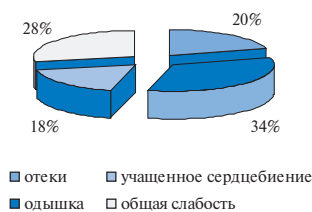


Рис. 1. Клинические проявления сердечной недостаточности.

Положительные изменения со стороны систолической функции нашли свое подтверждение и в статистически значимом увеличении ФВЛЖ в среднем на 23,8%, и ФУ – на 38,3%. Наблюдалось достоверное снижение ОПСС на 16,9%, незначимая тенденция к повышению УО (на 5,8%). В то же время средняя величина МО незначительно, но статистически достоверно уменьшилась на 9,8%. Данные изменения можно объяснить общеизвестными сведениями об увеличении преднагрузки, что служит ранним компенсаторным ответом на уменьшение сократимости и подвижности стенок миокарда для поддержания УО и ФВ (включение механизма Франка – Старлинга). На фоне приёма небиволола у исследуемых происходило увеличение ФВ, уменьшение объемов ЛЖ, при этом УО значимо не изменялся, а МО даже уменьшился. Очевидно, что для осуществления контроля над гемодинамикой

у больных ХСН важны не только УО и МО, но и выброс из ЛЖ, который какое-то время остается неизменным за счет компенсаторных изменений КДО (табл. 2).

Небиволол оказывает положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ, о чем свидетельствует статистически значимая динамика ее показателей: увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Ve), соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения (E/A) – с $1,12\pm0,34$ до $1,29\pm0,45$ ($p<0,05$). Достоверно уменьшилась продолжительность IVRT (на 14,8%). Улучшение параметров диастолической функции ЛЖ у больных ХСН I–III ФК по NYHA было более выражено при ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (табл. 2). Блокируя САС и РААС, β -АБ подавляют прогрессирование ремоделирования ЛЖ [7], уменьшают гипоксию, препятствуют развитию некроза и апоптоза кардиомиоцитов, что способствует улучшению систолической функции ЛЖ [8]. В нашем исследовании четко показано, что небиволол оказывает благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ.

Первые данные необходимого уровня доказательности о благоприятном воздействии небиволола на проявления застойной сердечной недостаточности появились совсем недавно – в 2004 году, но к настоящему времени небиволол рассматривается как β -АБ первого ряда для длительного лечения ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ наряду с бисопрололом, карведилолом и метопрололом.

Таким образом, длительная терапия небивололом (дополнительно к иАПФ и диуретикам) приводит к значительному улучшению клинического статуса пациентов, благотворному влиянию на параметры общей и внутрисердечной гемодинамики, ремоделированию сердца, уменьшению диастолической дисфункции. Полученные результаты позволяют более широко применять небиволол в повседневной клинической практике у больных ИБС – постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН при начальной и умеренной её стадиях (I – III ФК по NYHA) при наличии сохраненной систолической функции ЛЖ (ФВ >40%).

Литература

1. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2011. pp.203-293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицея-Полиграф; 2011. с.203-296).
2. Guidelines of the European Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of heart failure. Consilium medicum 2001; 6. Russian (Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН. Consilium medicum 2001, 6).
3. Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology. M.: GEOTAR-Media; 2006. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: Гэотар – Медиа 2006).
4. Drapkina O.M., Ashikhmin Y.I. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment strategy. Cardiology 2009; 9:90-95. Russian (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегия лечения. Кардиология 2009 9: 90-95).
5. Sidorenko B.A. Current approaches to the treatment of chronic heart failure. Selected lectures for medical practitioners. Moscow, 2002. Russian (Сидоренко Б.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. В кн. Избранные лекции для практикующих врачей. Москва. 2002, стр.26 – 36).
6. Stewart S., Macintyre K., Hole D.J., Capewell S., McMurray J.J. More "malignant" than cancer. Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail 2001; 3 :315–322.
7. Belenkov Y.N. Remodeling of the left ventricle: An Integrated Approach. Cardiac failure 2002; 4: 161–163. Russian (Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность 2002, 4: 161–163).
8. Dubach P., Myers J., Bonetti P., et al. Effects of nebivolol on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging. Am Heart J 2002; 143:676 – 836

Nebivolol role in the correction of intracardiac hemodynamics in patients with chronic heart failure

Dzhanaeva R. L., Astakhova Z. T., Makoeva V. Yu.

Aim. To assess the effectiveness and safety of a super-selective vasodilating β -adrenoblocker (β -AB) nebivolol in patients with NYHA Functional Class (FC) I–III chronic heart failure (CHF), as a complication of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 42 patients with post-infarction cardiosclerosis and FC I–III CHF (30 men and 12 women), aged 52–73 years, were examined. Nebivolol was administered once daily, in the morning, as a part of complex CHD treatment, for 12 weeks. The clinical effectiveness of the therapy and its effects on intracardiac hemodynamics (echocardiography) were assessed.

Results. After 12 weeks of the treatment, clinical manifestations of CHF decompensation (oedema, dyspnoea, palpitation, and fatigue) were reduced, the mean CHF FC significantly decreased from $3,12 \pm 0,08$ to $1,88 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), and exercise capacity increased. A significant reduction in systolic and diastolic blood pressure levels was observed among hypertensive patients. In all participants, mean heart rate was significantly reduced, from $76,80 \pm 10,41$ to $62,0 \pm 5,54$ bpm ($p < 0,05$). Nebivolol also improved the parameters of pathological cardiac remodelling

and intracardiac hemodynamics. Mean end-diastolic and end-systolic volume decreased by 19,5% and 15,7%, respectively, while mean left ventricular (LV) myocardial mass decreased by 22,4%. Improved systolic function manifested in significantly increased LV ejection fraction (by 23,8%) and fractional shortening (by 38,3%). Nebivolol also improved LV diastolic function, as demonstrated by increased Ve and F/A ratio (from $1,12 \pm 0,34$ to $1,29 \pm 0,45$; $p < 0,05$).

Conclusion. Nebivolol therapy improved clinical status and extra- and intracardiac hemodynamics in patients with CHF.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 48-51

Key words: Nebivolol, chronic heart failure, intracardiac hemodynamics, diastolic function.

North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia.