

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО β -АДРЕНОБЛОКАТОРА НЕБИВОЛОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К.

Кировская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии

Резюме

В работе изучено влияние кардиоселективного β 1-адреноблокатора небиволола на функцию внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Обследовано 39 пациентов, которые рандомизированы на 2 группы. Основная группа (n=20) получала небиволол в дозе 5 мг/сут, контрольная группа (n=19) получала плацебо. Длительность курса терапии составляла 30 дней. ФВД исследовали методом спирографии на аппарате «Спирограф СП 01К» до лечения и после лечения. Изучались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), максимальная свободная вентиляция легких (МСВ), максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ (МОС 25%- проходимость по крупным бронхам), МОС 50% (проходимость по средним бронхам), МОС 75% (проходимость по мелким бронхам). Исходно у всех больных имелись нарушения трахеобронхиальной проходимости. На фоне терапии небивололом имел место выраженный антиангинальный эффект лечения. Не было отмечено ухудшение показателей функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хронический обструктивный бронхит, функция внешнего дыхания, небиволол.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) — наиболее распространенные заболевания взрослого населения экономически развитых стран и составляют более 50% в структуре смертности. До 70-х годов существовало мнение, что хронические болезни органов дыхания сдерживают развитие атеросклероза, а, значит, и болезни сердечно-сосудистой системы. В настоящее время результаты ряда научных исследований позволяют пересмотреть взаимосвязь и взаимовлияние хронических болезней органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Количество больных с сочетанием ИБС и хронических болезней органов дыхания заметно увеличилось, а у больных старших возрастных групп это сочетание выявляется в 61% случаев [4].

Проблема адекватной терапии ИБС у больных ХОЗЛ достаточно актуальна. Выбор оптимальной тактики лечения вызывает определенные сложности. Одним из основных направлений антиангинальной терапии традиционно считают β -адреноблокаторы. При стенокардии напряжения они оказывают антиангинальное действие, повышают переносимость нагрузок, уменьшают выраженность ишемии миокарда [8]. Однако негативное влияние на бронхиальную проходимость не позволяет широко их использовать.

Перспективным представителем группы β -адреноблокаторов является небиволол (фирма «Берлин-Хеми», Германия), обладающий уникальным действием:

1) высокоселективный β 1-адреноблокатор III по-

коления. Сила связывания небиволола с β 1-адренорецепторами почти в 290 раз превосходит силу связывания его с β 2-адренорецепторами. Это в 19 раз превышает избирательность действия по отношению к β 1-адренорецепторам, по сравнению с таковой у атенолола и в 12 раз — у метопролола и бисопролола;

2) оказывает модулирующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией, что способствует мягкому снижению преднагрузки и постнагрузки, снижению конечного диастолического давления левого желудочка и устранению диастолической дисфункции сердца.

Оба механизма ведут к эффективному контролю АД и сохранению функций левого желудочка [12].

Отмеченная для небиволола самая высокая кардиоселективность определяет отсутствие практически значимого влияния на бронхиальную проходимость [2, 3, 14], сопоставимого с действием плацебо. При этом в нашем исследовании учитывалось, что в рекомендациях по применению небиволола в разделе противопоказаний упоминаются только бронхиальная астма и бронхоспазм, однако обратимый характер последнего не является характерным признаком хронического обструктивного бронхита.

Цель данной работы — изучение влияния небиволола на функцию внешнего дыхания у больных ИБС с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом и сопоставление полученных данных с его антиангинальным эффектом.

Материал и методы

Под наблюдением находились 39 пациентов, средний возраст которых составил $56,2 \pm 3,4$ года. Среди них 37 мужчин и 2 женщины, все — курящие, со стажем курения $21,6 \pm 5,4$ года. Диагноз ишемической болезни сердца был установлен на основании общеклинического обследования, а также общепринятых методов, включавших регистрацию ЭКГ в покое и при физической нагрузке на велоэргометре, суточную запись ЭКГ по Холтеру, Эхо — кардиографию на аппарате ACUSON 128 XP — 110C. Стенокардия I ФК диагностирована у 22 обследованных больных (56,4%), стенокардия II ФК — у 15 обследованных (38,5%). Длительность анамнеза заболевания (ИБС) колебалась от 2 до 5 лет. В анамнезе 2 пациентов (5,1%) отмечен перенесенный инфаркт миокарда давностью более 2 лет. Во время обследования у всех больных хронический обструктивный бронхит был вне обострения. Хронический обструктивный бронхит легкой степени тяжести (в соответствии с международными рекомендациями по ХОБЛ) подтвержден данными спирометрического исследования и диагностирован у 27 больных, что составило 69,2%. ХОБ средней степени тяжести диагностирован у 12 больных, что составило 30,8%.

Исследование открытое, плацебо-контролируемое. В исследование не включались пациенты с декомпенсированным легочным сердцем, с сердечной недостаточностью IIБ ст. (ОССН, 2002), почечной и печеночной недостаточностью, непереносимостью адреноблокаторов в анамнезе, сахарным диабетом. Не включались в исследование пациенты с нестабильной стенокардией, стенокардией III и IV ФК, инфарктом миокарда давностью менее 1 года, а также пациенты, не способные к выполнению нагрузочного теста.

Пациенты рандомизированы на 2, сопоставимые по возрасту и полу, группы. Пациенты основной группы (n=20) получали небиволол (небилет) фирмы «Берлин Хеми/ Менарини Фарма Гмб — Х» однократно в дозе 5 мг/сутки в утреннее время. Больные контрольной группы (n=19) получали плацебо. До начала терапии все больные пользовались нитропрепаратами пролонгированного действия. В «отмывочный» период, который составлял 7 дней, для купирования приступов стенокардии разрешалось использовать сублингвально таблетки нитроглицерина, частота приема которых подсчитывалась. Длительность курса лечения составила 30 дней. В качестве сопутствующей терапии больные основной и контрольной групп получали нитросорбид, атровент в ингаляциях, фитотерапию, аспирин.

Функцию внешнего дыхания исследовали методом спирографии на аппарате «Спирограф СП 01К» до лечения и спустя 30 дней после начала терапии.

Исследование проводилось в первой половине дня натощак или не ранее чем через 1-1,5 часа после приема пищи, в положении сидя. Изучали следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ ФЖЕЛ), максимальная свободная вентиляция легких (МСВ), максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ (МОС 25% — проходимость по крупным бронхам), МОС 50% (проходимость по средним бронхам), МОС 75% (проходимость по мелким бронхам).

Поскольку показатели легочной вентиляции не имеют строгих констант (большинство из них не только определяются патологией легких и бронхов, но и в значительной степени зависят от конституции, роста, массы тела, пола, возраста обследуемого), полученные данные оцениваются по сравнению с, так называемыми, должными величинами, учитывающими все эти данные и являющимися нормой для исследования.

Параллельно с определением показателей функции внешнего дыхания после 30-дневной курсовой терапии небивололом его антиишемическую активность и индивидуальную переносимость оценивали по динамике клинических проявлений коронарной недостаточности — изменению суточной частоты ангинозных приступов и их тяжести, суточной потребности в нитроглицерине, толерантности к физической нагрузке. Клинические проявления стенокардии пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самонаблюдения. Особое внимание уделялось оценке особенностей и времени возникновения побочных явлений.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась велоэргометрически стандартным методом непрерывной ступенеобразной нагрузки с анализом динамики прироста работоспособности тестируемых до и после 30-дневной терапии.

У всех больных было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета компьютерных программ BIostat с использованием стандартных методов вариационной статистики и вычислением парного критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При клинической оценке переносимости и безопасности применения небиволола в дозе 5 мг/сут в течение 30 дней ни в одном случае не было отмечено усиления кашля, усиления отделения мокроты, усиления одышки.

Исходно у пациентов и основной, и контрольной групп имелись нарушения трахеобронхиальной про-

ходимости. Однако существенных различий между показателями ФВД у больных основной и контрольной групп до начала лечения не наблюдалось (табл. 1). Спустя 30 дней после лечения получены следующие результаты.

У больных основной группы на фоне лечения небивололом отмечено достоверное увеличение ЖЕЛ с $2,95 \pm 0,5$ до $3,23 \pm 0,48$ л ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило увеличение с $72 \pm 10,1\%$ до $82,7 \pm 8,1\%$ ($p < 0,05$). Индекс Тиффно увеличился с $60,5 \pm 2,5$ до $65,6 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$). Проходимость по крупным, средним и мелким бронхам достоверно не изменилась (табл. 1).

У больных контрольной группы, принимавших плацебо, отмечено увеличение ЖЕЛ с $2,85 \pm 0,3$ до $3,08 \pm 0,34$ л. ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило увеличение с $69 \pm 8,2$ до $77,1 \pm 9,1\%$ ($p < 0,05$). Проходимость по крупным бронхам (МОС 25%) достоверно увеличилась с $2,8 \pm 1,9$ до $2,95 \pm 1,6$ л/с ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило увеличение с $40,1 \pm 2,1$ до $45,6 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). Проходимость по средним и мелким бронхам достоверно не изменилась. Индекс Тиффно увеличился с $61,6 \pm 1,6$ до $68,2 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Антиангинальный эффект у больных основной группы при внутреннем приеме небиволола проявился снижением частоты приступов стенокардии с $20,7 \pm 2,7$ до $7,2 \pm 1,1$ в неделю ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило снижение на $64,5 \pm 5,2\%$ ($p < 0,05$). Недельная потребность в нитроглицерине уменьшилась с $19,6 \pm 3,2$ до $5,8 \pm 0,9$ таблетки ($p < 0,01$), что в процентном соотношении составило снижение на $70,5 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$). У больных контрольной группы на фоне приема плацебо снижение частоты при-

ступов отмечено с $20,5 \pm 2,8$ до $14,2 \pm 1,5$ в неделю ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило снижение на $30,5 \pm 4,6\%$ ($p < 0,05$). Недельная потребность в нитроглицерине уменьшилась с $19,3 \pm 2,7$ до $15,2 \pm 0,5$ таблетки в неделю ($p < 0,01$), что в процентном соотношении составило достоверное снижение на $21,4 \pm 5,6\%$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Улучшению клинического состояния больных основной группы соответствовал прирост толерантности к физической нагрузке с $72,5 \pm 3,1$ до $105,1 \pm 6,1$ Вт ($p < 0,01$), что в процентном соотношении составило увеличение на $45,3 \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$). У больных контрольной группы толерантность к физической нагрузке увеличилась с $70,3 \pm 2,1$ до $89,1 \pm 3,4$ Вт ($p < 0,01$), что в процентном соотношении составило увеличение на $26,5 \pm 2,6\%$ ($p < 0,01$) (табл. 2).

Исходное нарушение бронхиальной проходимости у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом может происходить не только за счет нарушения вентиляционной функции и патологических процессов в легких (угнетения функции альвеолярных макрофагов, разрушения легочного сурфактанта, замедления транспорта слизи, усиления выброса лизосомальных ферментов), и не только за счет повреждения эластического каркаса легких со снижением и утратой ими эластических свойств [5]. Нарушение бронхиальной проходимости может происходить также за счет снижения сократительной функции левого желудочка, следствием чего является развитие респираторной и тканевой гипоксии, при которой происходит нарушение общей легочной перфузии, альвеолярной гиповентиляции, вентиляционно-перфузионных отношений, избыточное шунтирование венозной крови в

Таблица 1

Динамика показателей функции внешнего дыхания в процессе терапии в течение 30 дней ($M \pm m$)

| Показатели ФВД (в % от должных величин) | Основная группа (n=20) | | Контрольная группа (n=19) | | p |
|--|---------------------------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | |
| ЖЕЛ | $72,0 \pm 10,1$ | $82,7 \pm 8,1$ | $69,0 \pm 8,2$ | $77,1 \pm 9,1$ | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ |
| ФЖЕЛ | $51,3 \pm 5,6$ | $52,5 \pm 4,7$ | $51,6 \pm 4,5$ | $51,4 \pm 3,1$ | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ |
| Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) | $60,5 \pm 2,5$ | $65,6 \pm 2,2$ | $61,6 \pm 1,6$ | $68,2 \pm 0,9$ | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ |
| МОС 25% | $39,1 \pm 3,5$ | $38,2 \pm 2,8$ | $40,1 \pm 2,1$ | $45,6 \pm 1,5$ | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ |
| МОС 50% | $48,2 \pm 3,7$ | $47,1 \pm 2,7$ | $49,1 \pm 1,1$ | $48,9 \pm 1,5$ | $p_1 < 0,05$ p_2 |
| <0,05<None> | | | | | |
| МОС 75% | $60,5 \pm 5,7$ | $61,3 \pm 3,2$ | $60,8 \pm 3,3$ | $61,1 \pm 1,8$ | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ |

Примечания: p_1 - достоверность различий между показателями ФВД до и после лечения у больных основной группы; p_2 - достоверность различий между показателями ФВД до и после лечения у больных контрольной группы; ЖЕЛ - жизненная емкость легких, ФЖЕЛ - форсированная ЖЕЛ, ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 с; МОС 25% - максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ, т.е. проходимость по крупным бронхам; МОС 50% - проходимость по средним бронхам, МОС 75% - проходимость по мелким бронхам.

Таблица 2

Динамика клинических показателей антиангинальной эффективности терапии больных основной и контрольной групп (M±m)

| Показатели | Основная группа (n=20) | | Контрольная группа (n=19) | | p |
|---|------------------------|---------------|---------------------------|---------------|----------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | |
| Частота приступов стенокардии в неделю | 20,7±2,7 | 7,2±1,1 | 20,5±2,8 | 14,2±1,5 | p1< 0,05 p2< 0,05 |
| Количество таблеток нитроглицерина в неделю | 19,6±3,2 | 5,8±0,9 | 19,3±2,7 | 15,2±0,5 | p1<0,01 p2<0,01 |
| Толерантность к физической нагрузке, Вт. | 72,5±3,1 | 105,1±6,1 | 70,3±2,1 | 89,1±3,4 | p1< 0,01 p2<0,01 |

Примечание: p1 - достоверность различий между клиническими показателями до и после лечения у больных основной группы; p2 - достоверность различий между клиническими показателями до и после лечения у больных контрольной группы.

легких и затруднение диффузии кислорода через альвеолокапиллярную мембрану [5].

На фоне терапии небивололом у больных основной группы отмечено достоверное увеличение ЖЕЛ с $2,95 \pm 0,5$ до $3,23 \pm 0,48$ л ($p < 0,05$). Тенденция к увеличению ЖЕЛ может быть обусловлена улучшением сократительной функции левого желудочка. Увеличение индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) у больных основной группы от $60,5 \pm 2,5$ до $65,6 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$), а также и у больных контрольной группы с $61,6 \pm 1,6$ до $68,2 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) обусловлено улучшением трахеобронхиальной проходимости на фоне проводимой сопутствующей патогенетически обоснованной терапии в виде аэрозольных ингаляций М-холинолитика атровента (ипратропиум бромид). Остальные показатели ФВД практически не изменились (табл.1).

Особо следует отметить, что на фоне терапии небивололом у больных не наблюдалось ухудшения бронхиальной проходимости.

Аналогичные данные были получены другими авторами: применение небиволола в дозе 5 мг/сут (монотерапия) или в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом I стадии не вызывали отрицательного влияния на бронхиальную проходимость и течение бронхита [7]. Имеются также данные, полученные при оценке эффективности и безопасности применения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения, при анализе которых установлено, что небиволол в дозе 5-10 мг/сут не оказывал достоверного влияния на бронхиальную проходимость даже у больных с изначально сниженными показателями ФВД, умеренными признаками обструкции бронхов [1, 2, 3]. При сравнении действия небиволола и других β-адреноблокаторов на бронхиальную проходимость, улучшенную ингаляциями сальбутамола (β2-агонист), оказалось, что небиволол (5мг) лишь незначительно ухудшал проходимость бронхов (что вполне сравнимо с действием плацебо), тогда как атенолол и пропранолол (100 мг) уменьшали ее вдвое [13].

Следует учитывать, что негативное влияние β-адреноблокаторов на бронхиальную проходимость обратно пропорционально степени кардиоселективности, при этом степень кардиоселективности у разных препаратов не одинакова. Индекс кардиоселективности, характеризующий соотношение блокады β1/β2-рецепторов, для пропранолола составляет 1,9, для атенолола – 15,0, для метопролола – 25,0, бисопролола – 26,0. Важным является и то, что при повышении дозы препаратов избирательность их воздействия на β-рецепторы ослабевает. Для атенолола и метопролола такой границей является доза выше 100 мг/сут, для бисопролола – выше 20 мг/сут. В связи с этим, определенными преимуществами обладают препараты, имеющие высокую клиническую активность в низких дозах [5]. Небиволол, являющийся перспективным представителем третьего поколения β-блокаторов, имеет самую высокую селективность воздействия на β1-адренергические рецепторы (индекс кардиоселективности небиволола – 288), что обуславливает незначительность его влияния на бронхиальную проходимость у человека [13].

Также следует учитывать, что нарушение бронхиальной проходимости у больных хроническим обструктивным бронхитом условно делится на два компонента: обратимый и необратимый. Обратимый компонент складывается из спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой бронхов и гиперсекреции слизи, возникающих под влиянием большого спектра провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, свободные радикалы, фактор некроза опухоли и др.) В процессе прогрессирования заболевания обратимый компонент постепенно утрачивается. Необратимый компонент бронхиальной обструкции определяется эмфиземой и перибронхиальным фиброзом. Эмфизема формируется, в основном, в результате истощения (инактивация вследствие оксидативного стресса) местных ингибиторов протеаз и под влиянием нейтрофильных протеаз, разрушающих эластическую строму альвеол. Вследствие этого, из-за нарушения эластических свойств легких, изменяется меха-

Таблица 3

Сравнительная эффективность антиангинальной терапии в зависимости от группы лечения

| Показатель | Изменения показателей в процессе лечения (в %) | | p |
|---|--|---------------------------|---------|
| | Основная группа (n=20) | Контрольная группа (n=19) | |
| Частота приступов стенокардии в неделю | -64,5 \pm 5,2 | -30,5 \pm 4,6 | p<0,01 |
| Количество таблеток нитроглицерина в неделю | -70,5 \pm 3,6 | -21,4 \pm 5,6 | p< 0,01 |
| Толерантность к физической нагрузке | 45,3 \pm 3,2 | 26,5 \pm 2,6 | p< 0,01 |

Примечание: p- достоверность различий между основной и контрольной группами в процессе лечения.

ника дыхания и формируется экспираторный коллапс, который является основной причиной необратимой бронхиальной обструкции [6]. Таким образом, бронхоспазм не является характерным признаком хронического обструктивного бронхита. Причинами ухудшения бронхиальной проходимости могут быть обострение инфекционного процесса в респираторной системе, обычное заражение высоковирулентной флорой воздушно-капельным путем, утомление дыхательной мускулатуры, неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений [6]. Следует отметить, что β -адреноблокаторы не всегда обязательно провоцируют ухудшение бронхиальной проходимости у данной категории больных [5].

Важным звеном патогенеза хронического обструктивного бронхита является оксидативный стресс (выделение большого количества свободных радикалов), оказывающий разностороннее повреждающее действие практически на все легочные структуры, и выраженность его регулируется состоятельностью антиоксидантных систем. В последнее десятилетие интенсивно исследуется роль NO в патогенезе болезней легких, его влияние на респираторную систему. NO обладает прямым бронходилатирующим действием, нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина, усиливает функцию реснитчатого аппарата и способствует стерилизации респираторного тракта [6]. Особо следует отметить уникальность небиволола, вазодилатирующие свойства которого обусловлены тем, что при его действии происходит высвобождение эндотелий-релаксирующего фактора (EDRF) в артериях. EDRF идентичен оксиду азота (NO), образующемуся из L-аргинина с помощью NO-синтетазы. Точный механизм влияния небиволола на высвобождение NO неизвестен, но он не связан с влиянием на β 1-адренорецепторы. Имеются данные о том, что небиволол обладает антиоксидантными свойствами и приводит к стабилизации NO.

Антиангинальный эффект небиволола у больных основной группы проявился достоверным снижением частоты и тяжести приступов стенокардии в большей степени, чем в контрольной группе. Так, частота приступов стенокардии у больных основной группы снизилась на 64,5 \pm 5,2%, а у больных контрольной группы, получавших плацебо, — на 30,5 \pm 4,6%. Не-

дельная потребность в нитроглицерине у больных основной группы достоверно уменьшилась на 70,5 \pm 3,6% против 21,4 \pm 5,6% у больных контрольной группы (табл. 3). Полученные данные подтвердили наличие у небиволола достоверного антиангинального и антиишемического эффекта, зарегистрированного в ряде исследований и сравнимого с подобными эффектами атенолола и метопролола [9, 10, 11]. В этих исследованиях отчетливо показаны уменьшение эпизодов ишемии, увеличение времени до начала приступа при проведении нагрузочной пробы, а также времени до появления депрессии сегмента ST. Эффективность небиволола связывают с высокой β 1-адреноблокирующей активностью, что обуславливает снижение потребления кислорода миокардом, а также ЧСС и АД (особенно систолического). В то же время, в отличие от многих β -адреноблокаторов, небиволол улучшает функцию левого желудочка, что было показано в ряде исследований [9, 10, 11]. Так, в эксперименте у здоровых добровольцев, после 2-недельного применения плацебо, 10 мг биспролола, 400 мг целипролола, 25 мг карведилола длительность изгнания крови из левого желудочка не изменялась, в то время как назначение 5 мг небиволола отчетливо уменьшало время изгнания [14]. В другом исследовании (двойном слепом) сравнивалось действие небиволола и атенолола на функцию левого желудочка у больных ИБС. В результате было показано, что, хотя оба препарата уменьшают ЧСС, небиволол при внутривенном введении в дозе 2,5 мг (в противоположность атенололу в дозе 15 мг, также вводимому внутривенно) увеличивает ударный и минутный выброс, фракцию изгнания, улучшает диастолическую функцию (увеличивает пиковую скорость наполнения)[15].

Таким образом, в нашем исследовании ни у 1 из 20 больных, принимавших небиволол в дозе 5 мг/сут в течение 30 дней, не возникло ортостатических реакций, артериальной гипотензии, брадикардии, которые потребовали бы отмены препарата. В результате все 20 больных завершили исследование. Небиволол продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность применения в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом легкой и средней степени тяжести.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия кардиоселективным β -адреноблокатором небивололом не ухудшает функцию внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом.

2. Включение небиволола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом значительно повышает эффект лечения стенокардии, не ухудшая при этом функцию внешнего дыхания.

Литература

1. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертензией// Кардиология.-2000.-№5.- С.24-26.
2. Маколкин В.И. Небиволол – представитель нового поколения β -адреноблокаторов// Кардиология.- 2000.- №12.- С.69-71.
3. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Гаврилов Ю.В. и др. Оценка эффективности и безопасности применения β -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения// Кардиология .-2002.- №2.- С.24-27.
4. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А. и др. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких// Терапевтический архив.- 1999.- № 9.- С.52-56.
5. Терещенко С. Н., Демидова И. В., Левчук Н. Н. Расстройства функции внешнего дыхания у больных с хронической сердечной недостаточностью и влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла// Кардиология.- 1999.- №12.- С.10-13.
6. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких.- М; Санкт-Петербург, 1998.- С.42-46, 84-86.
7. Якушин С.С., Окорочков В.Г, Лиферов Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом// Кардиология.- 2002.- №11.- С.36-39.
8. Goldstein S. Beta-blocking drugs and coronary heart disease// Cardiovasc. Drugs. Ther. -1997. - 71. - 219-225.
9. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of nebivolol in stable angina of effort// Drug. Invest. - 1991. - 3.- Suppl 1.- 86-89.
10. Ruf G. et al. Determination of the antiischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol// Int. J. Cardiol. - 1994.- 43.- 279-285.
11. Ulvenstam G. A single blind dose-ranging study of the effect of nebivolol in patients with angina pectoris// Drug.Invest. - 1991. - 3.- Suppl 1.- 199-200.
12. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effects of nebivolol// JRF Clinical Research Report on R67555. - January 1995.
13. Gould S. E. et al. Effect of Nebivolol on lung function in normal subjects a comparison with atenolol and propranolol// JRF Clin. Res. Rep. - 1989. - 67-555.
14. De Cree J. et al. Comparison of the subacute haemodynamic effect of Nebivolol// JRF Clin. Res. Report on R67555 N o – 40. - March 1989.
15. Stoleru L. et al. Administration of Nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function// J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1993.- 22.- 253-258.

Abstract

The influence of cardioselective β 1-blocker Nebivolol on external respiration function in patients with ischemic heart disease accompanied by chronic obstructive bronchitis was studied. 39 patients randomized on 2 groups were examined. The basic group (n=20) took nebivolol in daily dose 5 mg, the control group (n=19) took placebo. The duration of therapy was 30 days. External respiration function was investigated by spiographic method on "Spirograph SP 01 K" before and after the treatment. The following indicators were observed: lung vital capacity (LVC), forced LVC (FLVC), forced expiratory volume (FEV1), Tiffno index (FEV1/FLVC), maximal free pulmonary breathing capacity (FPBC), peak expiratory flow rate (PEFR) 25% LVC (PFR 25% — patency of large bronchus), PFR 50% (patency of mean bronchus) PFR 75% (patency of small bronchus). Initially all patients had trachea-bronchial permeability abnormalities. There was evident antianginal action in time of nebivolol therapy. Impairment of external respiration function rates was not been observed.

Keywords: ischemic heart disease, chronic obstructive bronchitis, external respiration function, nebivolol

Поступила 24/09-2003