

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕБИВОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И.

МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского.

Резюме

Задачей данного исследования явилось изучение влияния небиволола на параметры гемодинамики, клинические симптомы и качество жизни больных с II-IV ФК СН по NYHA. В основную группу были включены 24 больных, которые получали небиволол в дозе 2,5-5 мг в сутки *per os*. Препарат принимался пациентами в течение 3 месяцев. Контрольную группу составили 15 человек, которым проводилась традиционная терапия (сердечными гликозидами, метаболическими препаратами, при необходимости - диуретиками). В результате проведенного исследования удалось показать, что новый β -адреноблокатор (БАБ) с дополнительными вазодилатирующими свойствами - небиволол (небилет®) благоприятно влияет на основные гемодинамические параметры пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA. За время 3-х месячного наблюдения у обследованных больных заметно уменьшились КДР и КСР, возросли скорость укорочения миокардиального волокна, ФВ и МО, уменьшилось давление в легочной артерии. Обращает также на себя внимание, что назначение небилета® в дозе 2,5-5,0 мг/сут. благоприятно влияет на сокращение нарушений сердечного ритма, отмечена определенная тенденция к уменьшению ММЛЖ. Препарат небилет® может с успехом использоваться в комбинированной терапии ХСН II-IV ФК, максимально показано его применение в случаях СН при АГ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, гемодинамика, небилет.

В последние годы появляются новые БАБ, имеющие дополнительные вазодилатирующие свойства (III поколение данных препаратов). К этому поколению БАБ относится небиволол (небилет, фирмы «Берлин-Хеми/Группа Менарини»). Как показали клинико-экспериментальные исследования, небиволол является наиболее селективным бета-1-адреноблокатором из известных в мире. Степень его селективности к β_1 -адренорецепторам в 19 раз выше, по сравнению с атенололом, и в 12 раз – по сравнению с метопрололом и бисопрололом.

Вазодилатирующие свойства небиволола обусловлены тем, что при его действии происходит высвобождение эндотелий-релаксирующего фактора (EDRF) в артериях. EDRF идентичен оксиду азота (NO). Механизм влияния небиволола на высвобождение NO, по-видимому, связан с воздействием на β_1 -адренорецепторы; препарат также обладает антиоксидантными свойствами, что приводит к стабилизации NO.

Небиволол представляет собой смесь двух изомеров – Д- и L- в соотношении 1:1.

Д-изомер, подобно действию обычных БАБ, приводит к увеличению ОПСС, снижению СВ и УО.

L-изомер обладает противоположными фармакодинамическими эффектами. Небиволол, представляющий смесь Д- и L-изомеров, снижает ОПСС, оказывает позитивное влияние на функцию ЛЖ, улучшая УО и СВ, диастолическую функцию, увеличивая ФВ. Положительное влияние препарата на сократительную функцию миокарда связывают с β -блокадой, наличием вазодилатирующих (эндотелий-зависимых) свойств, с модулированием функции эндокардиального эндотелия. Эндотелиальный NO оказывает действие на сократимость миокарда, регулирует реакцию кардиомиоцитов на различные стимулы, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов.

Недостаточная продукция или ускоренный распад NO

способствуют развитию и прогрессированию ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с нарушением функции эндотелия (ИБС, АГ, СН и др.).

Медикаментозная коррекция этих нарушений связана с лекарственными средствами, стимулирующими высвобождение и синтез NO. Именно к таким средствам относится небиволол (небилет®) - новый сверхселективный бета-1-адреноблокатор с вазодилатирующей активностью за счет стимуляции синтеза оксида азота в эндотелии сосудов.

К настоящему времени достаточно полно освещено активное гипотензивное действие небиволола (небилета®) при различных формах АГ и в меньшей степени в литературе отражены гемодинамические эффекты небиволола (небилета) при возможных формах СН.

Задачей настоящего исследования являлась оценка действия на клинические проявления ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA кардиоселективного БАБ нового поколения - небиволола (небилета) фирмы «Берлин-Хеми/Группа Менарини», обладающего, наряду с β_1 -блокирующим эффектом, прямым сосудорасширяющим воздействием. С этой целью были изучены параметры гемодинамики у больных до и после применения препарата. Всего было обследовано 39 человек.

В основную группу для изучения гемодинамического действия небилета были включены 24 больных с II-IV ФК СН, из них у 10 больных была диагностирована ИБС, 7 человек страдали артериальной гипертензией (АГ), у 4-х был диагностирован миокардит (МК), у 3 - дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

В зависимости от ФК СН все больные основной группы были разделены на две подгруппы. В первую вошли 16 больных (мужчин - 7, женщин - 9) с II-III ФК СН и средним возрастом $47,1 \pm 3,7$ года, во вторую – 8 больных (мужчин - 5, женщин - 3) с III-IV ФК СН и средним возрастом $39,4 \pm 2,8$ года.

Контрольная группа состояла из 11 человек (мужчин - 4, женщин - 7) с II-III ФК СН и средним возрастом $49,0 \pm 2,4$ года и 4 больных (мужчин - 2, женщин - 2) с III-IV ФК СН и средним возрастом $37,3 \pm 2,9$ года. Все больные основной и контрольной группы не получали БАБ в течение 3 недель до начала приема небилета.

Пациенты с II-IV ФК СН в течение двух месяцев до назначения небилета получали терапию ингибиторами АПФ, сердечными гликозидами, диуретиками и метаболическими средствами. Дозы применяемых препаратов были неизменными в течение последних 3 недель лечения.

В основной группе небилет применяли в дозе 2,5-5,0 мг в сутки per os. Препарат принимался пациентами в течение 3 месяцев. Больные контрольной группы оставались на прежней терапии.

Степень выраженности симптомов СН оценивалась по балльной шкале, предложенной Ishiyama и соавт. (1976) с дополнением Lee (1982) и Cohn (1986). Для определения качества жизни до и после приема препарата использовали Миннесотский опросник для больных с СН.

Всем пациентам было выполнено эхокардиографическое исследование по стандартной методике на приборе Vingmed-CFM-750 фирмы Диасоник (Франция), оборудованном механическим датчиком с частотой 2,5-5,0 МГц, по стандартной методике с использованием одномерного, двумерного и доплеровского методов, рекомендованных Американским эхокардиографическим обществом. На основе полученных данных рассчитывались показатели центральной гемодинамики и насосной функции сердца: конечный систолический (КДР) и диастолический

(КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ) и его объемы в систолу (КСО) и диастолу (КДО), фракция выброса (ФВ), фракционное укорочение диаметра левого желудочка (DS%), скорость укорочения миокардиального волокна (V_{cr}), масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Richek (1977).

Допплер-эхокардиографическое исследование осуществлялось в импульсном режиме с расчетом следующих параметров трансмитрального кровотока: максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), максимальной скорости кровотока во время систолы левого предсердия (А) и их отношений (Е/А), определялось давление в легочной артерии (ЛА).

На фоне приема небилета клинические проявления симптомов СН значительно уменьшились, что позволило, с учетом балльной оценки, говорить о переходе ряда больных IV и III ФК СН, соответственно, в III и II ФК. В основной группе у больных после применения небилета значительно повысилась толерантность к физической нагрузке, исчезли утомляемость, изменился индекс Оппе в сторону уменьшения потребления миокардом кислорода, снизился на 11% средний ФК СН. На фоне проводимой в течение 21 дня терапии уменьшилась выраженность симптомов СН на 55%, выраженность одышки уменьшилась на 26%, распространенность хрипов в легких - на 69%, распространенность отеков - на 84%, сократился на 67% размер застойной печени (табл. 1).

При лечении небилетом число больных, имеющих нарушения ритма сердца, достоверно уменьшилось: с 75% до 60,3%, с синусовой тахикардией - с 76% до 41%, с миг-

Таблица 1

Динамика симптомов и качества жизни у больных с II-III ФК СН при лечении небивололом

Оценка тяжести симптомов в баллах	III ФК СН		II ФК СН	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Симптомы СН				
Одышка - ортопноэ - учащенное дыхание (5 - 1 балл)	$3,20 \pm 0,20$	$1,85 \pm 0,05$	$3,19 \pm 0,23$	$0,41 \pm 0,18$
Хрипы влажные по всем полям - единичные в нижних отделах (3 - 1 балл)	$1,22 \pm 0,24$	$0,17 \pm 0,02$	$1,39 \pm 0,25$	$0,11 \pm 0,07$
Отеки ног с асцитом и/или плевральным выпотом - пастозность голени (3 - 1 балл)	$1,63 \pm 0,20$	$0,27 \pm 0,17$	$1,49 \pm 0,22$	отсутствуют
Увеличение размеров печени (+1 см - 1 балл)	$2,96 \pm 0,56$	$0,81 \pm 0,34$	$3,03 \pm 0,32$	$0,39 \pm 0,21$
ЧСС: (91-110 - 1 балл); (более 110 - 2 балла)	$1,11 \pm 0,35$	$0,42 \pm 0,15$	$0,93 \pm 0,21$	отсутствуют
Общая сумма	$10,22 \pm 0,84$	$3,85 \pm 0,14$	$10,11 \pm 0,77$	$0,91 \pm 0,22$
Качество жизни				
Тяжесть ХСН по Миннесотскому опроснику	$3,54 \pm 0,22$	$2,83 \pm 0,22$	$3,65 \pm 0,25$	$1,86 \pm 0,24$
Психологически хорошее самочувствие	$2,15 \pm 0,16$	$2,03 \pm 0,18$	$2,25 \pm 0,34$	$3,31 \pm 0,17$
Нарушение сна	$2,17 \pm 0,22$	$1,78 \pm 0,18$	$2,14 \pm 0,25$	$0,94 \pm 0,08$
Психологическое самочувствие	$2,34 \pm 0,16$	$2,04 \pm 0,17$	$2,38 \pm 0,33$	$1,49 \pm 0,14$
Хорошее самочувствие	$2,01 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,11$	$1,89 \pm 0,14$	$2,73 \pm 0,08$

Таблица 2

Влияние терапии небивололом на показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с СН II-III ФК М±м

Показатели гемодинамики	II ФК СН		III ФК СН	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДР (см)	5,6±0,3	5,2±0,4	6,7±0,2	6,4±0,2
КСР (см)	4,4±0,2	3,9±0,3	5,9±0,2	5,5±0,2
КДО (мл)	152,4±18,4	129,5±18,4	231,4±14,5	208,5±14,5
КСО (мл)	87,7±24,5	65,1±24,5	173,2±17,7	147,4±17,7
ИКДО (мл/м²)	76,6±3,8	66,8±3,3	115,3±5,8	104,9±5,2
ИКСО (мл/м²)	44,1±2,2	33,6±1,7	86,3±4,3	74,2±3,7
DS (%)	21,1±0,7	25,4±0,7	11,9±0,8	14,1±0,8
УО (мл)	64,7±21,5	64,4±21,5	58,1±16,1	61,1±16,1
МО (л/мин.)	5,24±0,24	5,13±0,24	4,66±0,2	4,82±0,18
ФВ (%)	42,5±1,5	49,7±1,5	25,1±2,8	29,3±2,8
СИ (л/мин*м²)	2,6±0,18	2,6±0,18	2,3±0,15	2,4±0,14
ММЛЖ (г)	220,2±10,5	206,0±9,8	238,7±11,4	228,3±10,9
ИММ (г/м²)	110,6±6,5	106,2±6,2	118,9±7,0	114,9±6,8
Е / А	1,70±0,31	1,50±0,27	2,57±0,28	2,46±0,28
ДЛА (мм рт.ст.)	17,1±1,4	14,3±1,6	31,7±1,9	27,3±1,7
ЧСС (уд./мин.)	81,0±5,1	79,6±4,2	80,1±4,8	78,9±4,8
САД (мм рт.ст.)	121,5±4,1	114,8±3,7	124,1±3,2	122,8±3,1
ДАД (мм рт.ст.)	73,5±3,2	70,1±3,3	83,3±3	78,1±4,1
ОПСС (дин*с*см²)	129±10	124±10	145±11	137±11
Vcf (с-1)	0,88±0,02	1,06±0,08	0,50±0,04	0,59±0,05

рацией водителя ритма – с 45% до 38,7%, с экстрасистолией – с 61% до 37,5%, пароксизмы наджелудочковой тахикардии при повторном проведении Холтеровского мониторингирования у пациентов не выявлялись.

У больных контрольной группы с II-III ФК СН на фоне проводимой терапии уменьшалась балльная оценка выраженности симптомов СН на 49%, а средний ФК – на 8%. Выраженность одышки уменьшилась на 19%, распространённость хрипов в лёгких – на 63%, распространённость отёков – на 72%, размер застойной печени – на 50%.

У всех больных контрольной группы на фоне традиционной терапии также уменьшилось количество экстрасистол до 42%, а частота синусовой тахикардии снизилась до 53%.

Важно отметить, что в основной группе в результате приема небилета вместе со значительным улучшением клинических проявлений СН произошло достоверное улучшение гемодинамических показателей: заметно уменьшились КДР и КСР ЛЖ (на 17% и 18%, соответственно), V_{cf} возросла на 19%, ФВ увеличилась на 24%, МО – на 31%, давление в ЛА уменьшилось с 27 до 14 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

В контрольной группе больных с II-III ФК СН на фоне традиционной терапии клинические проявления СН также уменьшились, хотя анализ изменений гемодинамических показателей свидетельствует только о незначительном (недостоверном) уменьшении КСР и КДР, что указывает

лишь о тенденции к увеличению V_{cf} . Показатели диастолической функции ЛЖ улучшались, в основном, однонаправленно как в контрольной, так и в основной группе больных II-III ФК СН ($p > 0,05$).

Гемодинамические показатели у больных основной и контрольной групп II-III ФК СН представлены в таблице (табл. 2).

Качество жизни больных по Миннесотскому опроснику у больных основной группы до начала лечения небилетом оказалось равным 58,3 баллам, а в контрольной группе – 42,0 баллам. Под воздействием небилета качество жизни больных улучшилось и после проведенного курса лечения оценивалось уже 28 баллами, что соответствует II ФК СН по NYHA: по стратификации Rector и соавт. (1987) II ФК СН по NYHA соответствует 36 (28-60) баллам.

1. В результате проведенного исследования удалось показать, что новый БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами – небиволол (небилет) благоприятно влияет на основные гемодинамические параметры пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA.
2. За время 3-х месячного наблюдения у обследованных больных заметно уменьшились КДР и КСР, возросли скорость укорочения миокардиального волокна, ФВ и МО, уменьшилось давление в легочной артерии. Обращает также на себя внимание, что назначение небиволола (небилета) в дозе 2,5-5,0 мг/сут благоприятно влияет на сокращение нарушений сердечного ритма, отмечена определенная (недостоверная) тенденция к уменьшению ММЛЖ.

Таким образом, препарат небиволол (небилет) может с успехом использоваться в комбинированной терапии ХСН II-IV ФК. По-видимому, особенно показано его применение в случаях сочетания сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Выводы

1. Небилет благоприятно влияет на показатели системной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA.
2. Дополнительное назначение небилета больным с сердечной недостаточностью существенно улучшает качество жизни больных по сравнению с традиционной терапией.
3. Применение небилета у больных с сердечной недостаточностью оказывает выраженный антиаритмический эффект (исчезновение пароксизмальных нарушений ритма, уменьшение частоты и градаций эктопических аритмий).
4. В связи с очевидным клиническим, гемодинамическим и антиаритмическим эффектами у больных с сердечной недостаточностью рекомендуется назначение небиволола (небилета) в дозах 2,5-5,0 мг.
5. Ни у одного из пациентов в течение 3 месяцев лечения небилетом побочных эффектов выявлено не было.

Abstract

A task of this research was to study the influence of nebivolol on hemodynamic parameters, clinical symptoms and life quality in patients II-IV FK HD by NYHA. 24 patients of main group have taken nebivolol in daily dose of 2,5-5 mg per os. Patients were treated with the drug in a course of 3 months. A control group (15 people) was treated traditional therapy (by heart glycosides, metabolic preparations, diuretics, if necessary). We have found that new β -adrenoblocker with additional vasodilatatorial qualities- nebivolol (NEBILET) kindly influences main hemodynamic parameters in chronic coronary patients. During 3 months' observation examined patients had KDR and KSR distinctly lowered, speed of shortening of myocardium fibrem and the function of throw and MV grew, tension in a pulmonary artery decreased. NEBILET'S prescription in dosage of 2,5-5 mg/ daily kindly influences the reduction of heart rhythm's disturbances, a distinct tendency to lowering of MMLV noted. NEBILET can be successfully used in a combined therapy of CCD II-IV FK, its usage in cases of coronary deficiency and AG is mostly advisable.

Keywords: chronical coronary deficiency, life quality, hemodynamic, nebilet.

Поступила 10/01-2001

* * *