

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИВОЛОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Пичугина Т.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Около 50% больных с ХСН, несмотря на использование комбинированной терапии, умирает в течение 5 лет после появления клинических симптомов [1, 2]. По данным многоцентрового исследования SOLVD, наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая составляет 68,5% [3]. Причем выживаемость больных с ХСН неишемической этиологии на 2-15% выше, чем с ИБС [3, 4].

В последние десятилетия идея блокады нейрогуморальных систем приобрела ведущую роль в решении вопросов патогенетической терапии ХСН [5, 6, 7]. Сейчас бета-адреноблокаторы (БАБ), наряду с ингибиторами АПФ, являются основными средствами лечения больных с ХСН.

Уже накоплен большой научный и клинический опыт применения бисопролола, карведилола и метопролола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН [8-12].

Однако не все БАБ улучшают функцию сердца и качество жизни, а также снижают риск смерти и количество госпитализаций больных ХСН. В частности, бундинолол слабо влиял на уровень смертности, а прием ксаметерола даже увеличивал ее [13, 14]. Предполагается, что эффективность блокады катехоламинов связана с липофильностью БАБ и отсутствием у них внутренней симпатомиметической активности.

Установлено, что в возникновении и прогрессировании ХСН важнейшую роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭДФ) [15]. Под ЭДФ понимают дисбаланс между биологически активными веществами, которые продуцируются эндотелием сосудов [16]. Наиболее важным из них является оксид азота (NO) — свободный радикал, образующийся в эндотелии из аминокислоты аргинина под действием фермента NO — синтазы [17]. Предполагается, что дефицит NO прямо пропорционален степени тяжести ХСН [18].

Поэтому особый интерес вызывает применение нового БАБ — небиволола (Небилет 5 мг, фирма «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия). Препарат представляет собой рацематное соединение энантиомеров d1-небиволола [19,20]. С энантиомером d-небиволола связана высокая карди-

оселективность БАБ (b1/b2=293). L-небиволол обладает уникальным механизмом — модуляцией синтеза NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией [21].

В настоящее время применение небиволола в терапии больных с ХСН изучается в рамках международного исследования SENIORS [22]. Целью проведенного нами исследования явилось изучение клинической эффективности применения небиволола и его комбинации с каптоприлом в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Обследовано 74 больных с постинфарктным кардиосклерозом в возрасте 47-73 лет (средний возраст — $58,3 \pm 2,3$ года), из них 54 мужчин и 20 женщин. У всех больных имелись признаки недостаточности кровообращения по классификации NYHA: II ФК — у 34 больных (46%); III ФК — у 40 больных (54%). Для наблюдения отбирались больные с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ниже 45% по данным эхокардиографии.

Методом слепой рандомизации были выделены 2 группы больных: первую группу составили 38 больных (26 мужчин и 12 женщин, средний возраст — $57,8 \pm 4,6$ лет), которые получали небиволол в дозе 5 мг в сутки в дополнение к комплексной терапии, включавшей диуретики, сердечные гликозиды, каптоприл в дозе 12,5-25 мг в сутки (в среднем — $24,1 \pm 1,4$ мг) и нитраты по показаниям; вторую (контрольную) группу — 36 больных (28 мужчин и 8 женщин, средний возраст — $59,6 \pm 3,8$ года), получавших традиционную терапию ХСН, включавшую диуретики, сердечные гликозиды, каптоприл в дозе 12,5-50 мг в сутки (в среднем — $31,8 \pm 4,6$ мг) и нитраты по показаниям. Как видно из таблицы 1, больные обеих групп по основным клиническим и гемодинамическим параметрам были сопоставимы.

Исследование параметров центральной гемодинамики осуществлялось методом трансторакальной эхокардиографии на аппарате «General electric RT-X 400» (США) датчиком с дозированной решеткой частоты 2,5 МГц по стандартной методике. Определялись следующие параметры: индексы конечно-систолического и конечно-диастолического объемов

Таблица 1

Характеристика больных ИБС с ХСН, получавших традиционную терапию и в сочетании с небивололом

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество больных	38	36
Мужчины	26	28
Женщины	12	8
Средний возраст, лет	57,8±4,6	59,6±3,8
Длительность ХСН, мес	29,3±6,8	30,5±5,7
Средний ФК ХСН	2,5±0,1	2,61±0,11
Средний балл качества жизни	54,6±6,3	57,3±7,0
Проба с 6-ти минутной ходьбой (м)	324±35	347±42
ФВ ЛЖ, %	36,3±4,8	35,1±1,1

(ИКСО и ИКДО) левого желудочка (ЛЖ), ударный объем (УО), ФВ ЛЖ. Проводилось исследование параметров ремоделирования ЛЖ с оценкой миокардиального стресса в систолу и диастолу (МСС и МСД); индекса относительной толщины (ИОТ) ЛЖ и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Выполнялся анализ нарушений локальной сократимости с расчетом индекса асинергии (ИАС).

Для определения реологических свойств крови и плазмы использовали вискозиметр ротационного типа АКР-2.

Агрегация тромбоцитов изучалась по методу G.Vorn в модификации В.Г. Лычева. Липидный состав крови определялся ферментативным методом. (Исследования проводились в лаборатории отделения кардиореанимации ГКБ № 52).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ); переносимость физической нагрузки определялась в тесте с 6-минутной ходьбой; суточное мониторирование ЭКГ и АД – на приборе CardioTens (Meditech, Венгрия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета программ «Statistica 5». Она включала расчет средних значений, стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Манн-Уитни. При анализе зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона.

Небиволол назначался после стабилизации клинического состояния больного в составе комплексной терапии в начальной дозе 2,5 мг 1 раз в сутки с последующим ее увеличением через 2 недели до 5 мг в сутки однократно. При исходной гипотонии использовалось более медленное титрование: начальная доза составила 1,25 мг 1 раз в сутки, увеличивался интервал между этапами титрования. Такой подход к назначению препарата позволял избежать развития гипотонии и не приводил к редуцированию показателей центральной гемодинамики.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения небиволол хорошо переносился всеми больными, не вызывая побочных реакций. Отказов от приема препарата не было.

Через 4 месяца наблюдения число приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине в неделю снизилось в 1-й группе на 43% и 38%, соответственно, во 2-й группе – на 18,6% и 16,5%, соответственно. Общая длительность эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) и число эпизодов ББИМ за сутки снизились в 1-й группе на 43,4% и 46,8%, а во 2-й группе – на 14,3% и 13,8%, соответственно.

К концу наблюдения положительная динамика по показателям ФК ХСН, качества жизни, толерантности к физической нагрузке отмечалась в обеих группах (табл. 2).

Анализируя полученные результаты показателей центральной гемодинамики, следует отметить, что более эффективной оказалась комбинированная терапия небивололом и каптоприлом (1-я группа), при этом отмечалось клиническое улучшение состояния больных: уменьшились отеки, одышка, частота дыхания снизилась с 21±2 в мин до 17±1 в мин ($p<0,05$), достоверно уменьшилась частота сердечных сокращений в покое (ЧСС) на 22% и составила 67,9±1,8 уд/мин. Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) снизилось на 10% и 9,7%, соответственно, но не ниже нормы. Отмечалось уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), в основном за счет сниже-

Таблица 2

Изменение основных показателей клинического состояния больных ИБС с ХСН II-III ФК на фоне терапии небивололом ($M\pm m$)

Показатель	1 группа (n=38)			2 группа (n=36)		
	исходно	4 мес.	D%	исходно	4 мес.	D%
ФК ХСН (по NYHA)	2,5±0,1	1,7±0,1	-37,9*	2,61±0,11	2,1±0,2	-21,2*
Средний балл (по MLHFQ)	54,6±6,3	27,8±5,6	-38,1*	57,3±7,0	40,7±8,1	-29,0
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	324±35	469±42	44,8*	347±42	458±47	32,3*

Примечание: * $p<0,05$ - достоверность изменений относительно исходных данных, D% – изменение показателя относительно исходного уровня.

Таблица 3

Сравнительные изменения показателей гемодинамики и ремоделирования миокарда левого желудочка через 4 месяца лечения больных ИБС с ХСН II-III ФК ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=26) Небиволол + каптоприл			2 группа (n=36) Каптоприл		
	исходно	через 4 месяца	% ΔM	исходно	через 4 месяца	% ΔM
ЧСС	87,0 $\pm$ 2,0	67,9 $\pm$ 1,8	- 22,0**	89,0 $\pm$ 3,0	84,4 $\pm$ 2,1	- 5,2
САД	129,0 $\pm$ 3,0	116,1 $\pm$ 2,7	- 10,0*	135,8 $\pm$ 3,4	123,1 $\pm$ 3,2	- 9,4*
ДАД	83,0 $\pm$ 2,0	74,9 $\pm$ 1,9	- 9,7*	83,0 $\pm$ 1,9	75,4 $\pm$ 1,6	- 9,2*
ИКДО	131,0 $\pm$ 8,3	109,1 $\pm$ 6,6	- 16,7*	142,2 $\pm$ 8,0	108,8 $\pm$ 10,2	- 12,4
ИКСО	81,2 $\pm$ 5,6	59,0 $\pm$ 3,3	- 27,6*	81,0 $\pm$ 5,5	66,1 $\pm$ 7,5	- 19,4*
ФВ	36,3 $\pm$ 4,8	43,6 $\pm$ 4,1	+ 20,1*	35,1 $\pm$ 1,1	40,8 $\pm$ 1,9	+ 16,2*
ИММ	110,1 $\pm$ 13,9	103,1 $\pm$ 10,8	- 6,4	128,9 $\pm$ 8,7	115,7 $\pm$ 6,0	- 9,2
ИОТ	0,35 $\pm$ 0,09	0,39 $\pm$ 0,08	+ 12,3*	0,33 $\pm$ 0,09	0,35 $\pm$ 0,07	+ 5,9
МС (диастола)	224,2 $\pm$ 14,6	179,2 $\pm$ 12,5	- 20,1**	247,95 $\pm$ 12,6	203,1 $\pm$ 11,3	- 18,1*
МС (систола)	115,7 $\pm$ 8,7	88,6 $\pm$ 7,7	- 23,4**	120,5 $\pm$ 6,0	91,8 $\pm$ 5,7	- 23,8**
ИАС	1,81 $\pm$ 0,08	1,55 $\pm$ 0,08	- 14,1*	1,84 $\pm$ 0,08	1,69 $\pm$ 0,08	- 8,3

Примечания: различия достоверны внутри групп наблюдения от исходного уровня при $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **.

ния прекапиллярного сосудистого тонуса и улучшения текучести крови.

Изменения показателей центральной гемодинамики и параметров ремоделирования миокарда через 4 месяца наблюдения представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы 3, в 1-й группе отмечалось достоверное уменьшение индексов КСО и КДО, существенный и достоверный прирост ФВ, превосходившие однонаправленные изменения во 2-й группе.

Средние значения показателя ИОТ, отражающие нагрузку на диастолические механизмы компенсации, достоверно увеличились только в 1-й группе.

Абсолютные средние значения показателей МС в систолу и диастолу к окончанию периода наблюдения в обеих группах не достигли уровня нормальных значений, но существенно и достоверно уменьшились, отражая снижение нагрузки на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о способности небиволола замедлять и/или блокировать процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда ЛЖ как за счет уменьшения перегрузки сердца объемом и давлением, так и путем «миокардиальной» разгрузки в результате подавления гиперактивации симпатико-адреналовой системы (САС).

ХСН при ИБС, формируясь вследствие ишемической кардиомиопатии и/или рубцовых полей, характеризуется обширной диссинергией ЛЖ, а именно, снижением локальной сократимости в 2-х и большем количестве сегментов. Как интегральный показатель локальной сократимости оценивался ИАС, который в 1-й группе достоверно и значимо уменьшился на 14,1% к концу наблюдения за счет сокращения зон гипокинезии.

Основываясь на полученных данных, можно отметить, что лечение небивололом больных ИБС с ХСН в составе комплексной терапии сопровождается отчетливым улучшением показателей центральной гемоди-

намики и приводит к замедлению процессов структурно-геометрической перестройки миокарда ЛЖ.

При анализе результатов реологических исследований в обеих группах больных отмечено снижение исходно повышенных показателей вязкости крови при различных скоростях сдвига (рис. 1).

У больных обеих групп вязкость крови снизилась при всех скоростях сдвига на 10 – 12%, что сопровождалось достоверным уменьшением индекса агрегации эритроцитов на 4,5%. Следует отметить, что вязкость крови при больших и средних скоростях сдвига, соответствующих реологической ситуации кровотока в крупных и средних артериях, нормализовалась, в то время как при скорости сдвига 20 об.с. существенно улучшилась, не достигнув нормальных значений. Выявленные изменения реологических свойств крови в группах наблюдения, на наш взгляд, связаны с улучшением показателей центральной гемодинамики (гидродинамический фактор) и уменьшением агрегации эритроцитов (клеточный фактор).

Показатели спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были исходно повышены. Через 4 месяца лечения отмечалось достоверное снижение показателей, более выраженное в группе небиволола с каптоприлом – на 9-10%, чем в контрольной группе. Полученные результаты, по всей видимости,

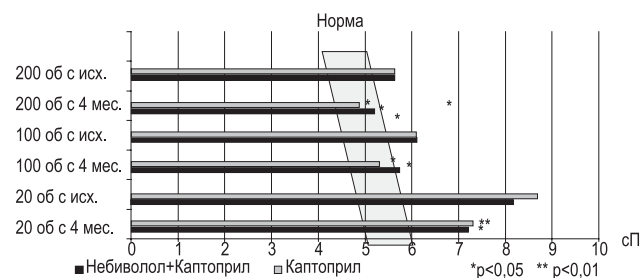


Рис. 1. Изменение показателей вязкости крови у больных ИБС с ХСН II-III ФК на фоне лечения.

объясняются способностью а-небиволола модулировать образование NO. Известно, что NO предотвращает адгезию, агрегацию тромбоцитов, влияет на структуру сосуда, защищая сосудистую стенку [16, 17, 20].

Большинство пациентов (77%) имели исходно нарушенный липидный спектр крови. При применении сочетания небиволола с каптоприлом отмечено достоверное, более значимое, чем во 2-й группе, снижение общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности, составившее 17%, 24%, 24% и 36%, соответственно. Уровень липопротеидов высокой плотности практически не менялся. Индекс атерогенности, по сравнению с контрольной группой, имел более выраженную тенденцию к снижению, однако эти изменения были недостоверны ($p > 0,05$). Выявленное, уникальные для БАБ, антиатерогенное действие можно объяснить высвобождением NO, что оказывает антиоксидантное действие, замедляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [16, 17, 20].

Литература

- Gillum R.F. Epidemiology of heart failure in the United States// *Am. Heart. J.* — 1993. — 126. — P. 1042-1047.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. — М.: «Пренсид-Альянс», 2002. — 298 с.
- Bourassa M.G., Gurne O., Bangdiwala S.I. et al. Natural History and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators// *J. Am. Coll. Cardiol.* -1993. — 22 (Suppl A). -P. 14A-19A
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. — М.: Инсайт, 1997. — 80с.
- Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. ACC/ANA Task Force Report// *Circulation.* — 1993. — 88. — P. 107-115.
- Международное руководство по сердечной недостаточности/ под ред. С. Дж. Болла, Р.В.Ф. Кемпбелла, Г.С. Френсиса. — М.: Медиа сфера, 1998. — 96 с.
- Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности// *Сердечная недостаточность.* — 2002. — №3. — С. 109 — 114.
- Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice// *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1998.- 41.- P. 39-52.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomised trial// *Lancet.*- 1999.- 353.- P. 9-13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)// *Lancet.*- 1999.- 353.- P. 2001-7.
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure// *N. Eng. J. Med.* -1996. -334. -P. 1349-1355.
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia — New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group// *Lancet.* -1997. -V. 349.- N.9049. -P. 375-380.
- Domanski M.J., BEST Investigators. Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST)// *J Am. Coll. Cardiol.* -2000.- 35.- P. 202-3A
- Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure// *Lancet.* — 1990. — 336. — P. 1-6.
- Haynes W.G., Ferro C.E., Webb D.J. Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26: Suppl 3: 183-185.
- Карпов Ю. А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы// *Сердечная недостаточность.* — 2002. — № 1. — С. 22 — 24.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 88 с.
- Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy. *Vase. Med.* 2000; 5: 49-53.
- Janssen P.A.J.: Nebivolol — a new form of cardiovascular therapy? *Drug Investigation* 3 (Suppl. I):1-2, 1991.
- Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol: a review of existing data up to August 1994. JRF Preclinical Research Report on R67555. December 1994.
- Satoh K, Takeda S, Kaneta S, Inagami T, Ichigara K. Effects of nebivolol on ischemia-induced metabolic changes in dog hearts// *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* — 2003 Apr 1. -№ 23(4). -P. 615-21.
- Shibata M., Flather M., Bohm M., Borbola J., Cohen-Solal A., Dumitrascu D. et al. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design// *Int. J. Cardiol.* - 2002.- 86.- P. 77.

Выводы

1. Включение небиволола — суперселективного β -адреноблокатора, обладающего вазодилатирующим действием, в состав комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК повышает эффективность лечения, улучшая их клиническое состояние и качество жизни, уменьшает количество и продолжительность эпизодов ББИМ.

2. Применение небиволола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК существенно улучшает параметры центральной гемодинамики, в первую очередь — за счет уменьшения КСО и КДО и увеличения ФВ, замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования сердца и сосудов, предотвращая прогрессирование заболевания.

3. Небиволол улучшает исходно нарушенные показатели тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и липидного спектра.

4. Небиволол снижает потребность в сублингвальном нитроглицерине.