

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБИВОЛОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Евдокимова А. Г., Радзевич А. Э., Терещенко О. И., Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Комиссарова Т. А., Евдокимов В. В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1 ФПДО; ГКБ № 52, Москва

В последние годы, благодаря разработке патогенетических подходов к базисной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), увеличились продолжительность и качество жизни данной категории больных.

Неблагоприятная экологическая ситуация и рост распространенности табакокурения приводят, с одной стороны, к увеличению количества больных ХОБЛ, а с другой стороны, способствуют прогрессированию эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе формирования ИБС [1]. Таким образом, общность этиологических факторов объясняет частое сочетание у пациентов двух взаимоотягощающих заболеваний, с чем часто приходится сталкиваться в практической работе интерниста. Согласно эпидемиологическим исследованиям сочетание ИБС и ХОБЛ, особенно у курящих, в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет 60–65 % и число больных продолжает расти [2, 3, 4]. По результатам многоцентрового исследования SOLVD, а также российского исследования «Эпоха ХСН», ишемическая болезнь сердца является причиной развития ХСН в 60–68 % случаев [3, 5]. Краеугольным камнем современной терапии ИБС и осложнившейся ее ХСН является своевременное назначение адекватной терапии БАБ, однако наличие у больного ХОБЛ ограничивает возможности назначения данной группы препаратов, ухудшая прогноз. В связи с этим, появление в клинической практике небиволола — суперселективного БАБ, разрешенного к применению при ХОБЛ — открывает новые перспективы в лечении больных с сочетанной кардио-пульмональной патологией. Препарат представляет собой рацематное соединение энантиомеров dI-небиволола. С энантиомером d-небиволола связана уникально высокая кардиоселективность ($\beta_1/\beta_2=293$), которая проявляется в отсутствии негативного влияния на показатели бронхиальной проходимости [6]. Этот факт подтвержден рядом клинических исследований, где влияние небиволола было сопоставимо с плацебо, в отличие от атенолола, который ухудшал показатели функции внешнего дыхания (ФВД) [7]. L-небиволол обладает способностью модулировать синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов, нивелирует выраженность эндотелиальной дисфункции, вызывает физиологи-

ческую вазодилатацию [8]. В 2005 году эффективность включения небиволола в состав комплексной терапии ХСН была подтверждена результатами международного исследования SENIORS [9].

Имеющиеся в литературе данные по применению небиволола в комплексной терапии ХСН у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ единичны и ограничены малым количеством наблюдений [10, 11].

Материал и методы

Обследовано 75 больных (64 мужчины и 11 женщин) в возрасте от 50 до 75 лет, средний возраст — $65,1 \pm 2,7$ года. У всех пациентов диагностирована ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий, в соответствии с GOLD (2003 г.) и ИБС с ХСН II–III ФК по классификации NYHA. Для наблюдения отбирались больные с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45 % по данным эхокардиографии.

Включение больных в исследование проходило после подписания информированного согласия. На первом этапе, проходившем в условиях стационара, достигалась стабилизация клинического состояния больного. Затем пациенты распределялись в три группы наблюдения. Больные всех групп получали диуретическую терапию и базисную терапию ХОБЛ: ипратропиум бромид, ингаляционные глюкокортикостероиды (по показаниям).

Первую группу составили 32 пациента (28 мужчин и 4 женщины) в возрасте $61,1 \pm 4,7$ лет, из них 30 (93,75 %) — курящие. Все пациенты получали небиволол в средней дозе $4,2 \pm 1,1$ мг/с в дополнение к комплексной терапии, средняя доза эналаприла составила $6,4 \pm 1,3$ мг/с. Сердечные гликозиды назначались 11 больным (34,4 %) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия II–III ФК была определена у 9 (28,1 %) больных.

Вторая группа состояла из 23 человек (19 мужчин и 4 женщины), средний возраст — $63,3 \pm 3,5$ года, из них 21 (91,3 %) были курящими. Средняя доза небиволола составила $4,5 \pm 1,2$ мг/с. Все пациенты получали блокатор ангиотензиновых рецепторов (БАР) лозартан в средней дозе $39,5 \pm 3,1$ мг в сутки. Дигоксин назначался 8 больным (34,8 %) с тахисистолической формой

Таблица 1

Клиническая характеристика групп наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Количество больных	32	23	20
Мужчины	28	19	17
Женщины	4	4	3
Средний возраст, лет	61,1 $\pm$ 4,7	63,3 $\pm$ 3,5	61,3 $\pm$ 4,1
Длительность ХСН, мес.	28,3 $\pm$ 6,8	30,5 $\pm$ 5,7	29,1 $\pm$ 4,6
Средний ФК ХСН	2,5 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,1
Средний балл качества жизни	55,6 $\pm$ 6,3	57,3 $\pm$ 7,0	58,1 $\pm$ 5,3
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	324 $\pm$ 35	347 $\pm$ 42	312 $\pm$ 57
ФВ ЛЖ, %	37,5 $\pm$ 0,7	38,3 $\pm$ 0,9	37,8 $\pm$ 4,3
ХОБЛ II стадия:			
50 % $\leq$ ОФВ1<80 %, чел.	25	18	16
ХОБЛ III стадия:			
30 % $\leq$ ОФВ1<50 %, чел.	7	5	4

мерцательной аритмии. Стенокардию II-III функционального класса имели 7 (30,4 %) человек.

Больные третьей группы – 20 человек (17 мужчин и 3 женщины), средний возраст – 61,3 $\pm$ 4,1 года, из них 19 пациентов (95 %) – курящие, получали стандартную терапию ХСН без добавления небиволола, средняя доза эналаприла составила 7,8 $\pm$ 1,1 мг/с. Необходимость в приеме дигоксина была у 7 больных (35 %). Стенокардия II-III ФК определена у 6 пациентов (30 %). Основные клинические характеристики групп наблюдения представлены в табл. 1.

Группы наблюдения исходно не отличались по основным клиническим характеристикам, что позволило нам сравнивать их в дальнейшем.

В нашей работе применялся небиволол (Небилет, фирма «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия) в таблетках по 5 мг. Подбор дозы препарата проводился методом титрования. Небиволол назначался в условиях стационара с начальной дозы 2,5 мг, а у 11 больных (из-за склонности к гипотонии) –

с 1,25 мг, под тщательным контролем клинического состояния пациента, показателей ФВД. Целевой была доза 5 мг в сутки. Период наблюдения за больными составлял 6 месяцев.

В качестве интегрального показателя клинической эффективности различных схем терапии рассматривалась динамика функционального класса ХСН (по NYHA). Оценка дискриминации диспноэ производилась с помощью шкалы одышки Medical Research Council (MRC).

Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой, перед началом и в конце теста оценивалась одышка по шкале Борга, частота сердечных сокращений и частота дыханий. Качество жизни пациентов анализировалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ) и опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) с отдельной оценкой трех разделов: «Симптомы», отражающий симптомы со стороны дыхательной системы, их частоту и тяжесть; «Активность», относящийся к

Таблица 2

Изменение основных показателей клинического состояния больных ($M \pm m$)

Показатель	1 группа			2 группа			3 группа		
	исходно	6 мес.	$\Delta\%$	исходно	6 мес.	$\Delta\%$	исходно	6 мес.	$\Delta\%$
ФК ХСН (по NYHA)	2,5 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,11	-28,0**	2,4 $\pm$ 0,2	1,74 $\pm$ 0,16	-27,5**	2,6 $\pm$ 0,1	2,04 $\pm$ 0,12	-21,5*
Средний балл по шкале одышки Medical Research Council (MRC)	2,6 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 1,0	-15,4*	2,5 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,8	-16,0*	2,6 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,7	-13,0
Средний балл (по MLHFQ)	55,6 $\pm$ 6,3	33,4 $\pm$ 4,8	-39,9**	56,3 $\pm$ 7,0	32,1 $\pm$ 6,3	-43,0**	58,1 $\pm$ 5,3	40,1 $\pm$ 5,9	-30,9*
Средний балл (по SGRQ в %)	69,5 $\pm$ 5,9	63,4 $\pm$ 8,2	-8,7	70,4 $\pm$ 7,1	61,8 $\pm$ 8,2	-12,2	71,1 $\pm$ 6,2	62,7 $\pm$ 4,9	-11,8
«Симптомы»	79,2 $\pm$ 4,7	73,7 $\pm$ 6,1	-7,3	76,5 $\pm$ 6,1	69,5 $\pm$ 8,1	-9,2	77,5 $\pm$ 7,1	70,1 $\pm$ 5,6	-9,5
«Активность»	79,6 $\pm$ 7,3	60,3 $\pm$ 5,9	-24,2*	80,1 $\pm$ 5,8	63,3 $\pm$ 5,6	-21,0*	77,1 $\pm$ 2,9	59,7 $\pm$ 7,3	-22,6*
«Влияние»	60,3 $\pm$ 9,2	58,2 $\pm$ 7,3	-3,5	62,1 $\pm$ 6,2	55,8 $\pm$ 4,9	-10,2	64,5 $\pm$ 6,7	58,9 $\pm$ 5,7	-8,7
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	324 $\pm$ 35	437 $\pm$ 31	34,9**	331 $\pm$ 42	445 $\pm$ 42	34,4**	320 $\pm$ 37	411 $\pm$ 29	28,4*

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность изменений относительно исходных, $\Delta\%$ – изменение показателя относительно исходного уровня.

Таблица 3

Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования у больных через 6 месяцев лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=23)		Группа 3 (n=20)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
ЛП, мм	4,26±0,17	3,91±0,11	4,23±0,14	3,85±0,10	4,28±0,02	4,0±0,11
КДР, мм	6,6±0,2	5,9±0,1	6,5±0,2	5,9±0,1	6,5±0,1	6,0±0,1
КСР, мм	5,2±0,2	4,6±0,1	5,1±0,2	4,5±0,2	5,2±0,13	4,9±0,2
ИКДО, (мл/м ²)	121,5±8,4	101,4±6,7	119,7±7,1	102,1±8,7	120,8±9,6	111,4±10,2
ИКСО, (мл/м ²)	83,1±8,5	62,6±5,3*	80,3±7,8	61,6±5,3*	84,4±5,3	73,8±9,1
ФВ, %	37,5±0,7	46,1±1,2**	38,3±0,9	47,4±3,2**	37,8±4,3	42,4±1,7
ПЖ, мм	3,3±0,02	3,0±0,05	3,2±0,04	2,9±0,05	3,2±0,03	3,0±0,02
ИММ, (г/м ²)	136,2±8,6	116,9±6,7	132,8±10,6	115,1±8,2	128,9±8,7	117,7±9,4
сДЛА, мм рт.ст.	23,6±0,8	19,3±1,0	22,8±0,8	18,5±1,3	21,0±0,5	19,8±0,7

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой; «Влияния», освещающий широкий диапазон вопросов, относящихся к социальным, функциональным и психологическим нарушениям, возникающим из-за заболевания.

Исследование параметров центральной гемодинамики и ремоделирования ЛЖ осуществлялось эхокардиографическим методом на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США), с использованием двухмерной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5 по стандартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте ОФВ₁ более 15 % или более 200 мл.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов (ББИМ). В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Небиволол хорошо переносился всеми больными, не вызывая побочных реакций, отказов от приема препарата за время наблюдения не было.

К концу срока наблюдения положительная динамика показателей ФК ХСН, качества жизни, толерантности к физической нагрузке отмечалась во всех группах наблюдения (табл. 2).

По данным ЭхоКГ у больных ИБС с ХСН II-III

ФК в сочетании с ХОБЛ исходно выявлялись выраженная систолическая дисфункция ЛЖ, проявления дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков и легочной гипертензии. К концу периода наблюдения во всех группах отмечалось уменьшение размеров левого и правого желудочков, индекса массы миокарда (ИММ), улучшение систолической функции левого желудочка, уменьшение степени легочной гипертензии, динамика положительных сдвигов была более значимой в первых двух группах, т. е. на фоне дополнительного приема небиволола. Так, в 1-й и 2-й группах отмечалось увеличение ФВ ЛЖ относительно исходной на 22,9 % и 23,8 %, соответственно, динамика показателя в 3-й (контрольной) группе составила 12,2 % и, хотя межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости, разница представляется существенной. Уменьшение степени легочной гипертензии в 1-й и 2-й группах составило 18,2 % и 18,9 % соответственно и достоверно отличалось от 5,7 % в группе сравнения. Таким образом, включение небиволола в состав комплексной терапии приводит к существенному уменьшению выраженности систолической дисфункции миокарда ЛЖ и препятствует прогрессированию процессов ремоделирования как левого, так и правого желудочков (табл. 3).

Через 6 месяцев наблюдения число приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине в неделю снизилось в 1-й группе на 43 % и 38 %, во 2-й группе – на 44 % и 41 %, в 3-й группе – на 18,6 % и 16,5 % соответственно. Общая длительность эпизодов ББИМ и число эпизодов ББИМ за сутки снизились в 1 группе на 43,4 % и 46,8 %, во 2 группе на 42,6 % и 45,2 %, а в 3 группе на 14,3 % и 13,8 %, соответственно.

Исходно в изучаемых группах больных были резко снижены следующие показатели функции внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Генслера, максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции

Таблица 4

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне комплексной терапии (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=23)		Группа 3 (n=20)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
ОФВ1 (% от должных величин)	59,4±3,8	62,8±2,0	58,8±1,5	65,3±1,2*	57,8±1,8	61,7±2,8
ОФВ1/ФЖЕЛ (% от должных величин)	62,9±3,4	63,2±3,1	64,7±4,1	69,1±2,5	63,3±3,5	66,8±2,9
ЖЕЛ (% от должных величин)	70,2±4,1	76±3,7	73,7±6,2	80,2±4,3	72,2±5,7	74,6±7,0

Примечание: *p<0,05 – достоверность изменений относительно исходных значений.

как центральных, так и периферических дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что, по-видимому, обусловлено рестриктивными изменениями в легких. На этапах титрования небиволола проводилось мониторирование ФВД. Нарастание бронхиальной обструкции не было выявлено ни в одном случае наблюдения.

Через 6 месяцев лечения во всех группах наблюдения отмечалась позитивная тенденция в виде прекращения характерного для больных ХОБЛ прогрессивного ухудшения показателей ФВД. Во второй группе, в отличие от 1-й и 3-й групп, динамика ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ была более выраженной и составила 11,1 % и 6,8 %, соответственно (табл. 4).

Таким образом, включение небиволола к составу комбинированной терапии больных с сочетанной кардио-пульмональной патологией позволяет осуществлять адекватное патогенетическое лечение ХСН без негативного влияния на степень бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ II и III стадий. Подобный эффект небиволола обусловлен высокой кардиоселективностью препарата и его способностью активировать синтез NO, который обладает прямым бронходилатирующим действием и нейтрализует бронхоконстрикторное действие ацетилхолина [12].

Литература

- Chen J. C., Mannino M. D. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease// Curr. Opin Pulmonary Med. – 1999. – V. 5. – P. 93–99.
- Ф. Т. Агеев, А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев и др. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Рус. мед. ж. – 2000. – № 15–16. – С. 622–626.
- Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 3. – С. 116–120.
- Р. С. Карпов, В. А. Дудко, С. М. Кляшев. Сердце – легкие. – Томск, 2004, 605 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.
14. Bundkirchen A., Brixius K., Bolck B. et al. β_1 -adrenoreceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H] CGP 12.177 and [125I] iodocyanopindolol binding studies// Eur. J. Pharm. 2003, 460; 19–26.
- Cazzola M, Noschese P, Damato G et al. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction// Chest, 2002; 121:230–241.
- McLay J.S. et al. Clinical pharmacology of Nebivolol // Drug Invest. - 1991. - Suppl 1. - P.31-32.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)// Eur. Heart J. 2005 Feb 26; 215–225.
- Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., Тарловский А. К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Бюллетень СО РАМН. 2003. № 3 (109). С. 36–41.
- Litvinova I., Gavrilov I., Ovcharenko S. et al. Using cardioselective beta-blockers in patients with cardiovascular diseases and COPD// Eur. Respiratory J., 2005 September; vol 26, Suppl 49.
- А. Г. Чучалин. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 512 с.

Поступила 9/02-2007