

iazide combination therapy in hypertension // Am J Hypertens 1997;10:117–123.

21. Filastre J.-P., Hermant S., Hyunen P., Saini R. Efficacy and safety of the combination of fosinopril 10 mg and hydrochlorothiazide 12,5 mg in elderly patients with mild to moderate hypertension. A French multicentre study // Clin Drug Invest 1997; 299–307.

22. Hermant S., Huymen P., Saini R. A double-blind comparison of the combination of fosinopril and hydrochlorothiazide with nifedipine SR in mild to moderate hypertension // Clin Drug Invest.

23. Fernandes M., Madero R., Gonzalez D., Camacho P., Villalpando J., Arriaga J. Hypertension. 1994;23(Suppl 1):207–210. Combined Versus Single Effect of Fosinopril and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients.

24. Карлов. Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления // РМЖ. 2001. 10(9). С. 1–4.

25. Guthrie R., Reggi D.R., Plesher M.M., et al. Efficacy and safety of fosinopril/ hydrochlorothiazide combinations on ambulatory blood pressure profiles in hypertension // Am J Hypertens 1996; 9: 306–311.

26. Zanchetti A., Hansson L. The role of Combination therapy in modern antihypertensive therapy // J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35:S1–S3.

27. Oster G., Epstein A.M. Cost-effectiveness of anti-hyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. The case of cholestyramine // JAMA 1987; 258:2381–7.

Оценка клинической эффективности включения небиволола, карведилола и метопролола в комплексную терапию больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса

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

Кафедра терапии № 1 ФПДО МГМСУ, Москва

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), согласно различным эпидемиологическим исследованиям, колеблется в пределах от 0,2 до 4 % [1–4], а в России, по данным «ЭПО-ХА-ХСН», составляет 5,5 % [5]. В связи с этим разработка методов патогенетической терапии больных с хронической сердечной недостаточностью остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Целесообразность включения β -адреноблокаторов в состав комплексной терапии основана на теоретических предпосылках и подтверждена данными ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) [6–16]. Доказана способность метопролола, карведилола, бисопролола и небиволола улучшать качество жизни и снижать смертность больных, страдающих ХСН [17–19]. Однако предпочтительность выбора конкретного β -адреноблокатора в реальных клинических условиях на сегодняшний день не решена. По данным исследований SOLVD и «Эпоха ХСН», ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее

частой причиной развития ХСН, ее вклад в структуру этиологии заболевания составляет 60–68 % [5, 20, 21], а выживаемость больных с ишемической этиологией на 2–15 % ниже, чем пациентов с неишемическим генезом заболевания [22–24].

В настоящее время продолжается поиск оптимального β -адреноблокатора для лечения больных с ХСН, развившейся в результате ИБС. Учитывая ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе этих заболеваний [25–28], использование небиволола, нового высокоселективного β -адреноблокатора, обладающего прямым эффектом на сосудистый эндотелий, представляется перспективным [29–31].

В представленном исследовании мы оценили эффективность включения небиволола в комплексную терапию больных с ХСН, развившейся в результате ИБС, и сравнили его действенность с хорошо изученными препаратами – карведилолом и метопрололом тартратом.

Цель исследования – комплексное изучение клинической эффективности применения небиволола, карведилола и метопролола тартрата в составе комбинированной терапии (каптоприл, диуретики, сердечные гликозиды и нитраты при необходимости), их влияния на качество жизни, показатели безболевого ишемии миокарда (ББИМ), гемодинамики, ремоделирования и локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), на тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови и липидный спектр у больных ИБС с ХСН II–III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Обследовано 156 больных (105 мужчин и 51 женщина) с ХСН II–III ФК по классификации NYHA в возрасте от 41 до 79 лет, средний возраст – $62,5 \pm 1,7$ года.

Причиной развития ХСН у всех больных явилась ишемическая болезнь сердца. Для наблюдения отбирались пациенты с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 45 % по данным эхокардиографии.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, достигалась стабилизация клинического состояния больного, появлялся стабильно положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и имелась возможность эффективной терапии per os. Затем пациенты методом слепой рандомизации распределялись в четыре группы.

Больные всех групп получали комплексную терапию ХСН, включавшую диуретики, каптоприл и сердечные гликозиды (по показаниям).

Больные 1-й группы (38 человек) в дополнение к комплексной терапии получали небиволол в дозе от 2,5 до 5,0 мг в сутки (в среднем $3,8 \pm 1,1$ мг). Сердечные гликозиды назначались 9 больным (23,7 %) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия II–III ФК была определена у 17 (44,7 %) больных по классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Больные 2-й группы (46 человек) в дополнение к базовой терапии получали карведилол в дозе от 12,5 до 50 мг в сутки (в среднем $34,1 \pm 4,3$ мг). Назначение сердечных гликозидов требовалось 10 больным (21,7 %) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия II–III ФК была определена у 20 (43,5 %) больных.

Больные 3-й группы (36 человек) получали на фоне базовой терапии метопролол в дозе от 50 до 100 мг в сутки (в среднем $53,5 \pm 4,3$ мг). Дигоксин назначался 9 больным (25,0 %) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III ФК имели 15 (41,5 %) человек.

Больные 4-й группы сравнения (36 человек) получали традиционную терапию ХСН, включавшую диуретики, сердечные гликозиды и каптоприл в дозе 12,5–75,0 мг в сутки (в среднем $37,8 \pm 4,6$ мг). Сердечные гликозиды назначались 13 больным (36,1 %) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. У 15 больных (41,6 %) была стенокардия II–III ФК.

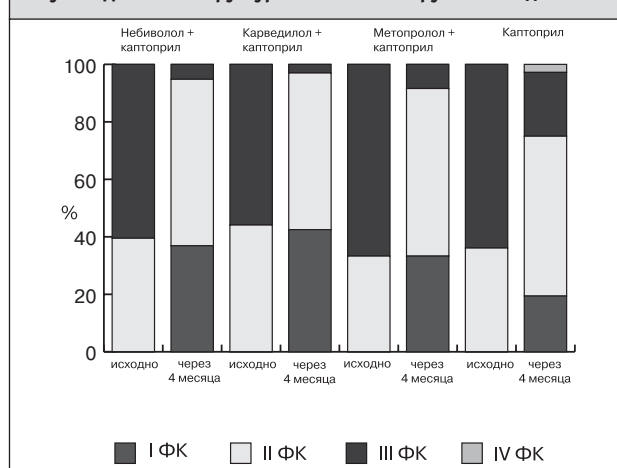
Группы наблюдения исходно по основным клиническим характеристикам не отличались между собой, что позволило нам сравнивать их в дальнейшем.

В нашей работе применялись небиволол (Небилет, фирма «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия – Германия) в таблетках по 5 мг, карведилол (Дилатренд, фирма «Ф. Хоффманн-Ля Рош», Швейцария) в таблетках по 6,25 мг, 12,5 мг и 25 мг и метопролол тартрат в таблетках по 50 мг. Подбор дозы препаратов начинался в условиях стационара и проводился методом титрования под тщательным контролем клинического состояния пациента, с учетом цифр артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и суточного диуреза. Небиволол назначался с начальной дозы 2,5 мг, а у 17 больных (из-за склонности к гипотонии) – с 1,25 мг. Титрование карведилола проводилось с начальной дозы 3,125 мг 2 раза в сутки, а у 18 больных – с 1,56 мг дважды в сутки. Начальная суточная доза метопролола составила 6,25 мг. Целевая суточная доза титрования для небиволола составляла 5 мг, для карведилола – 50 мг и для метопролола – 50–100 мг. Период наблюдения за больными составлял 4 месяца.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики проявлений ХСН и функционального класса ХСН (по NYHA).

Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. Качество

Рисунок. Динамика структуры ФК больных групп наблюдения



жизни пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского университета (MLHFQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования и региональной сократительной функции миокарда ЛЖ осуществлялось эхокардиографическим методом на аппарате «General electric RT-X 400» (США).

Для оценки эпизодов 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 одной минуты [32].

Изучение тромбоцитарного гемостаза проводилось по методу Борна в модификации В.Г. Лычева.

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

Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 5.1» (StatSoft, США). Парные групповые сравнения производились непараметрическим методом Mann-Whitney и параметрическим с использованием t критерия для относительных величин.

Таблица 1. Изменение основных показателей клинического состояния через 4 месяца терапии у больных ИБС с ХСН II–III ФК ($M \pm m$)

Показатели	1 группа, n = 38		2 группа, n = 46		3 группа, n = 36		4 группа, n = 36	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ФК ХСН (по NYHA)	2,6 ± 0,1	1,6 ± 0,11 ²³	2,56 ± 0,09	1,59 ± 0,09 ²³	2,7 ± 0,16	1,8 ± 0,3 ²	2,6 ± 0,11	2,1 ± 0,15 ²
Средний балл (по MLHFQ)	56,7 ± 7,2	34,1 ± 5,42	56,7 ± 6,9	35,1 ± 5,31	56,4 ± 6,9	37,7 ± 6,31	57,1 ± 7,0	39,8 ± 7,5
Проба с 6-минутной ходьбой, м	331 ± 45	485 ± 382	337 ± 30	488 ± 42 ²	329 ± 42	465 ± 41 ¹	334 ± 39	458 ± 37 ¹

Примечание: ¹p < 0,05, ²p < 0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений;

³p < 0,05 – достоверность различий между указанной и 4-й группой.

Таблица 2. Изменение частоты ангинозных приступов, потребности в сублингвальной нитроглицерине через 4 месяца лечения больных ИБС с СН II–III ФК ($M \pm m$)

Показатели	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
Количество приступов стенокардии в неделю	5,9 ± 1,1 (n = 17)	2,4 ± 0,8 ^{1,2} (n = 17)	5,7 ± 1,2 (n = 20)	2,7 ± 0,9 ¹ (n = 20)	6,1 ± 0,9 (n = 15)	3,8 ± 0,4 ¹ (n = 15)	6,2 ± 0,7 (n = 15)	5,1 ± 0,4 (n = 15)
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	7,7 ± 1,4 (n = 13)	3,6 ± 0,7 ^{1,2} (n = 13)	8,3 ± 1,3 (n = 15)	5,2 ± 0,7 ¹ (n = 15)	8,9 ± 2,5 (n = 12)	5,4 ± 1,13 (n = 12)	8,1 ± 2,1 (n = 11)	6,8 ± 1,3 (n = 11)

Примечание: ¹p < 0,05 – достоверность изменений относительно исходных значений;

²p < 0,05 – достоверность различий между указанной и 4-й группой.

Таблица 3. Изменения показателей ишемических событий через 4 месяца лечения у больных ИБС с ХСН II–III ФК ($M \pm m$)

Показатели	1 группа, n = 24		2 группа, n = 28		3 группа, n = 19		4 группа, n = 23	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
Общая длительность эпизодов ББИМ, мин	22,3 $\pm$ 2,6	8,1 $\pm$ 2,9 ^{3,4}	22,0 $\pm$ 2,5 ^{2,4}	8,3 $\pm$ 2,6 ^{2,4}	21,7 $\pm$ 4,9	9,4 $\pm$ 2,3 ^{2,4}	23,1 $\pm$ 3,3	18,9 $\pm$ 2,5
Число эпизодов ББИМ в сутки	6,9 $\pm$ 2,7	2,71 $\pm$ 0,7 ^{2,4}	6,6 $\pm$ 2,4 ²	2,8 $\pm$ 0,8 ²	6,4 $\pm$ 2,3	3,1 $\pm$ 1,2 ^{1,4}	7,1 $\pm$ 1,4	5,8 $\pm$ 1,3

Примечание: ¹p < 0,05, ²p < 0,01, ³p < 0,001 – достоверность изменений относительно исходных значений;
⁴p < 0,05 – достоверность различий между указанной и 4-й группой.

Результаты исследования и их обсуждение

На начальном этапе лечения при использовании метода медленного титрования дозы препаратов не выявлено гемодинамически значимого снижения глобальной сократимости миокарда ЛЖ.

Через 4 месяца наблюдения на фоне изучавшихся схем терапии отмечалась положительная динамика клинического состояния больных, которая привела к уменьшению количества пациентов с III ФК, увеличению числа больных со II ФК. К завершению периода наблюдения появились больные с I ФК. Прогрессирование проявлений сердечной недостаточности отмечено лишь в 3-й группе (см. рисунок).

Динамика тяжести ХСН, толерантности к физической нагрузке (в пробе с 6-минутной ходьбой) и среднего балла качества жизни по MLHFQ представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, благоприятные изменения клинического состояния больных способствовали достоверному снижению среднего значения ФК во всех группах, причем различия в динамике показателя между группами небиволола, карведилола и группой каптоприла были достоверными. Качество жизни достоверно улучшилось в группах больных, получавших β -блокаторы. На фоне 4-месячной терапии во всех группах наблюдения возросла толерантность к физической нагрузке, что привело к достоверному увеличению дистанции в пробе с 6-минутной ходьбой.

Исходно стенокардию имели 67 больных (42,9 %). Необходимость в приеме дополнительно сублингвального нитроглицерина была у 51 больного (32,6 %). Изменение частоты ангинозных приступов, потребности в сублингвальном нитроглицерине через 4 месяца лечения больных ИБС с ХСН II–III ФК представлено в табл. 2.

Через 4 месяца наблюдения количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном

нитроглицерине существенно сократились в 1-й группе и статистически достоверно отличались от динамики показателей в 4-й группе.

По данным суточного мониторирования ЭКГ эпизоды ББИМ исходно зарегистрированы у 94 (60 %) больных. К завершению этапа наблюдения у больных, получавших β -адреноблокатор, отмечалось достоверное и выраженное уменьшение как количества, так и продолжительности эпизодов ББИМ. Изменение показателей в группе каптоприла было несущественным (табл. 3).

Через 4 месяца лечения положительные изменения основных гемодинамических параметров наблюдались во всех группах (табл. 4).

На фоне лечения β -адреноблокаторами к концу периода наблюдения произошло значимое урежение ЧСС, однако среднее значение показателя осталось в пределах нормосистолии. Достоверно снизились систолическое и диастолическое АД во всех группах, сохраняя средние цифры АД в пределах нормы, что особенно важно у больных с ХСН, склонных к гипотонии.

Во всех группах отмечалась положительная динамика основных гемодинамических параметров. В то же время необходимо отметить разную степень положительных сдвигов при использовании изучавшихся схем терапии. ФВ, как интегральный показатель систолической функции ЛЖ, увеличилась на фоне приема небиволола, карведилола и метопролола в составе комплексной терапии на 22,8, 37,4 и 17,7 % соответственно, а в 4-й группе ФВ возросла лишь на 12,1 % (p < 0,05).

Комплексная терапия привела к улучшению показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ (табл. 5).

Миокардиальный стресс (МС), являясь количественным показателем реальной нагрузки на миокард, к концу наблюдения с высокой степенью до-

Таблица 4. Изменение показателей гемодинамики у больных ИБС с ХСН II–III ФК через 4 месяца лечения ($M \pm m$)

Показатели	1 группа, n = 38		2 группа, n = 46		3 группа, n = 36		4 группа, n = 36	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ЧСС, уд./мин	91,2 $\pm$ 2,7	70,2 $\pm$ 1,3 ^{2,3}	87 $\pm$ 2,0	73,0 $\pm$ 2,0 ^{2,3}	89,0 $\pm$ 1,8	71,2 $\pm$ 2,0 ^{2,3}	89,0 $\pm$ 3,0	84,4 $\pm$ 2,1
САД, мм рт. ст.	132,4 $\pm$ 3,3	118,9 $\pm$ 1,7 ²	129,0 $\pm$ 3,0	115,5 $\pm$ 1,3 ¹	131,0 $\pm$ 3,2	118,0 $\pm$ 1,9 ²	135,8 $\pm$ 3,4	123,1 $\pm$ 3,2 ²
ДАД, мм рт. ст.	88,6 $\pm$ 2,7	79,2 $\pm$ 1,2 ²	83,0 $\pm$ 2,0	73,0 $\pm$ 1,0 ¹	91,2 $\pm$ 5,2	81,3 $\pm$ 2,0 ¹	83,0 $\pm$ 1,9	75,4 $\pm$ 1,6 ²
КДО, мл	235,7 $\pm$ 12,5	189,5 $\pm$ 10,7 ²	230,2 $\pm$ 12,8	184,8 $\pm$ 11,1 ¹	221,8 $\pm$ 16,1	192,2 $\pm$ 11,2	240,9 $\pm$ 13,4	211,2 $\pm$ 16,7 ¹
ИКДО, мл/м ²	119,4 $\pm$ 8,0	97,8 $\pm$ 5,1 ¹	114,9 $\pm$ 6,7	95,2 $\pm$ 6,6 ¹	113,4 $\pm$ 7,1	97,6 $\pm$ 5,6	122,4 $\pm$ 8,0	108,8 $\pm$ 10,2 ¹
КСО, мл	143,3 $\pm$ 10,0	99,4 $\pm$ 6,5 ²	154,5 $\pm$ 10,2	105,7 $\pm$ 10,3 ²	132,7 $\pm$ 14,5	100,4 $\pm$ 6,8 ¹	152,3 $\pm$ 9,6	124,6 $\pm$ 11,0 ¹
ИКСО, мл/м ²	76,0 $\pm$ 5,6	55,1 $\pm$ 3,7 ²	77,2 $\pm$ 5,2	55,2 $\pm$ 5,8 ¹	73,2 $\pm$ 4,9	55,9 $\pm$ 3,4 ¹	81,0 $\pm$ 5,5	66,1 $\pm$ 4,5 ¹
УО, мл	78,9 $\pm$ 6,8	89,9 $\pm$ 2,3 ¹	74,7 $\pm$ 3,8	86,3 $\pm$ 4,9 ¹	83,2 $\pm$ 7,9	91,3 $\pm$ 5,0	81,6 $\pm$ 4,9	87,8 $\pm$ 6,6
ФВ, %	38,5 $\pm$ 0,9	47,3 $\pm$ 3,5 ²	33,4 $\pm$ 1,5	45,9 $\pm$ 2,7 ²	40,6 $\pm$ 0,8	47,8 $\pm$ 1,2 ²	37,1 $\pm$ 1,1	41,6 $\pm$ 1,7 ²

Примечание: ¹p < 0,05, ²p < 0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений;
³p < 0,05 – достоверность различий между указанной и 4-й группой.

Таблица 5. Изменение показателей ремоделирования у больных с ХСН II–III ФК через 4 месяца лечения ($M \pm m$)

Показатели	1 группа, n = 38		2 группа, n = 46		3 группа, n = 36		4 группа, n = 36	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ИОТ, ед	0,32 $\pm$ 0,01	0,36 $\pm$ 0,01 ²	0,33 $\pm$ 0,01	0,37 $\pm$ 0,02 ¹	0,34 $\pm$ 0,01	0,38 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,015	0,345 $\pm$ 0,011
ММ ЛЖ, г	268,45 $\pm$ 18,3	228,2 $\pm$ 11,8 ¹	228,7 $\pm$ 13,4	195,1 $\pm$ 6,8	233,9 $\pm$ 13,5	204,0 $\pm$ 10,3	242,6 $\pm$ 14,4	222,3 $\pm$ 12,4
ИММ, г/м ²	137,6 $\pm$ 8,9	116,4 $\pm$ 6,28 ¹	113,6 $\pm$ 6,6	99,7 $\pm$ 4,2	122,5 $\pm$ 6,2	105,5 $\pm$ 5,3	128,9 $\pm$ 8,7	115,7 $\pm$ 6,0
МС, г/см ²	диас.	230,2 $\pm$ 12,0	176,8 $\pm$ 6,2 ²	226,1 $\pm$ 8,7	161,2 $\pm$ 9,2 ²	218,8 $\pm$ 9,6	171,2 $\pm$ 5,5 ²	228,0 $\pm$ 12,9
	сист.	209,1 $\pm$ 8,7	157,7 $\pm$ 4,2 ²	198,3 $\pm$ 5,6	137,8 $\pm$ 4,8 ²	196,6 $\pm$ 7,5	153,9 $\pm$ 4,1 ²	204,9 $\pm$ 6,2

Примечание: ¹p < 0,05, ²p < 0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений.

Таблица 6. Изменение ИАС у больных ИБС с ХСН II–III ФК через 4 месяца комплексной терапии (М ± m)

Показатели	1 группа, n = 341		2 группа, n = 462		3 группа, n = 232		4 группа, n = 224	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ИАС	1,84 ± 0,09	1,57 ± 0,08 ²	1,83 ± 0,08	1,58 ± 0,06 ¹	1,82 ± 0,08	1,57 ± 0,06 ¹	1,83 ± 0,11	1,65 ± 0,07 ¹

Примечание: ¹p < 0,05, ²p < 0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений; n – количество сегментов.

стоверности снизился в систолу и в диастолу в 1-й группе – на 24,6 и 23,2 %, во 2-й – на 30,5 и 28,7 %, в 3-й – на 21,4 и 21,7 % и в 4-й группе – на 20,2 и 19,8 % соответственно. Достоверный прирост индекса относительной толщины (ИОТ) через 4 месяца отмечался только в первых двух группах и составил 12,5 и 12,1 % соответственно, что отражает уменьшение дилатации полости ЛЖ. Индекс массы миокарда (ИММ) в большей степени уменьшился в первых трех группах на 15,4, 12,2 и 13,9 % соответственно, нежели в 4-й группе – 9,2 % (p > 0,05).

Положительная динамика изучаемых показателей, на наш взгляд, связана со способностью небиволола, карведилола, метопролола и, в меньшей степени, каптоприла приостанавливать процессы патологического ремоделирования миокарда ЛЖ. Эффект препаратов осуществляется посредством снижения нагрузки на миокард (пред- и постнагрузки) и благодаря «миокардиальной» разгрузке при подавлении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпато-адреналовой системы (САС).

Включение небиволола и карведилола в состав комплексной терапии приводит к более существенному уменьшению систолической дисфункции и дилатации полости ЛЖ.

Во всех группах исходно и через 4 месяца комбинированной терапии оценивалось состояние сегментарной сократимости миокарда ЛЖ с расчетом индекса асинергии (ИАС). Результаты динамики ИАС в зависимости от схемы терапии представлены в табл. 6.

Через 4 месяца терапии во всех группах достоверно уменьшился ИАС соответственно на 14,6, 13,8, 13,7 и 9,8 %, что отражает значимое улучшение исходно нарушенной локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Функциональное состояние тромбоцитов, реологические свойства крови и изменение этих показателей на фоне различных схем терапии исследовались у 100 больных с ХСН II–III ФК.

К завершению периода наблюдения во всех группах произошло достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов. Уменьшение спонтанной и индуцированной АДФ (2 мкМ) агрегации тромбоцитов составило в 1-й группе 49,0 и 27,9 %, во 2-й группе – 37,3 и 25,0 %, в 3-й группе – 33,2 и 22,6 %, в 4-й группе – 25,8 и 18,0 % соответственно. Результаты изменений агрегационной активности тромбоцитов представлены в табл. 7.

Более выраженный положительный эффект от применения небиволола связан, на наш взгляд, с дополнительным антиагрегационным действием высвобождаемого оксида азота [33].

Через 4 месяца лечения во всех группах наблюдения отмечалась благоприятная динамика реологических свойств крови. У пациентов всех групп к окончанию исследования достоверно уменьшилась вязкость крови при скоростях сдвига 200 об. с., 100 об. с. и 20 об. с. на 15,7, 15,9 и 12,4 %; 15,3, 10,9 и 12,9 %; 12,4, 11,6 и 11,5 %; 12,0, 10,9 и 13,5 % соответственно, не достигнув нормальных показателей. Во всех группах значимо снизился индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ). Индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) достоверно увеличился только в 1-й и 2-й группах на 4,7 и 3,7 % соответственно (p < 0,05).

Изменения реологических свойств крови в группах наблюдения, на наш взгляд, можно связать как с улучшением показателей центральной гемодинамики и увеличением скорости кровотока, так и со снижением агрегации эритроцитов, а у пациентов, принимавших небиволол, кроме того, и с улучшением вязкоэластических свойств мембран эритроцитов.

Таблица 7. Изменение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС с ХСН II–III ФК через 4 месяца комплексной терапии (М ± m)

Показатель	1 группа, n = 32		2 группа, n = 29		3 группа, n = 19		4 группа, n = 20	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
Спонтанная агрегация, %	17,6 ± 1,7	8,9 ± 0,9 ^{2,3}	18,3 ± 2,9	11,5 ± 1,7 ¹	19,7 ± 6,5	13,2 ± 2,9 ¹	20,6 ± 3,1	15,3 ± 2,4 ¹
Агрегация, индуцированная АДФ (2 мкМ), %	85,4 ± 2,5	61,6 ± 1,9 ^{2,3}	87,5 ± 1,9	65,6 ± 2,1 ^{1,3}	86,4 ± 2,9	66,1 ± 1,8 ^{2,3}	91,8 ± 2,0	75,3 ± 2,0 ¹

Примечание: ¹p < 0,05, ²p < 0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений; ³p < 0,05 – достоверность различий между указанной и 4-й группой.

Информация о препарате

ХАРАКТЕРИСТИКА

Кардиоселективный β₁-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в сочетании с другими гипотензивными средствами), ИБС, ХСН.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в одно и то же время суток, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, во время или после еды – по 2,5–5 мг один раз в сутки. Больным с почечной недостаточностью или пациентам старше 65 лет – 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг.

НЕБИЛЕТ («Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп», Германия)
Небиволол
Таблетки 5 мг

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд./мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусного узла; AV-блокада II–III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нарушение периферического кровообращения, синоатриальная блокада, тяжелые нарушения функции печени, бронхиальная астма, детский возраст.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

Известно, что β -адреноблокаторы и диуретики снижают чувствительность к инсулину и усугубляют дислипидемию [34]. Это особенно актуально у больных с ХСН, которые вынуждены регулярно применять диуретики. Однако исследования последних лет показали, что новые β -адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом либо не влияют, либо улучшают липидный профиль [35]. Поэтому для нас особенно интересно было посмотреть изменение показателей липидного спектра на фоне применения различных схем терапии.

Было обследовано 94 больных ИБС с ХСН II–III ФК с исходно нарушенными показателями липидного спектра крови. Через 4 месяца терапии в группе небиволола уровень общего холестерина (ОХС) достоверно снизился на 6,6 %, ЛПНП – на 9,5 %, в группе карведилола имелась тенденция к снижению уровня ОХС на 9,1 %, рост уровня ЛПВП составил 9,1 %, уменьшение средних значений ЛПНП – 17,5 %. Положительные изменения других показателей липидного спектра не достигли уровня статистической значимости. В 3-й и 4-й группах отмечались как благоприятные, так и негативные изменения состава липидов крови, динамика показателей не носила статистически достоверного характера.

Таким образом, наилучшие положительные изменения липидного спектра крови отмечаются в группе небиволола и карведилола. Выявленное влияние небиволола на дислипидемию связано со способностью L-небиволола стимулировать выработку оксида азота – мощного вазопротектора, обладающего антиоксидантной активностью. Известно, что оксид азота ингибирует высвобождение пептидных митогенов из тромбоцитов и за счет повышения цГМФ тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [25, 36]. Эффект карведилола является проявлением собственной антиоксидантной активности препарата, который, по литературным данным, снижает уровень окисления ЛПНП и образования их окисленной формы [37].

Заключение

1. Включение небиволола, карведилола и метопролола тартрата в состав комбинированной терапии улучшает качество жизни, показатели гемодинамики, ремоделирования и локальной сократимости миокарда ЛЖ, ББИМ, тромбоцитарного гемостаза, реологических свойств крови у больных ИБС с ХСН II–III ФК.

2. Включение небиволола и карведилола в состав комплексной терапии оказывает более выраженное влияние на показатели систолической функции сердца и в большей степени замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда ЛЖ по сравнению с БАБ второго поколения – метопролола тартратом.

3. Небиволол оказывает более выраженное положительное влияние на показатели ББИМ и уменьшает количество ангинозных приступов.

4. Применение небиволола является предпочтительным у больных ИБС с ХСН II–III ФК при наличии исходных нарушений липидного спектра, агрегации тромбоцитов и реологических свойств крови.

5. Назначение небиволола требует меньше ступеней титрования по сравнению с другими БАБ, что существенно облегчает применение препарата в клинической практике.

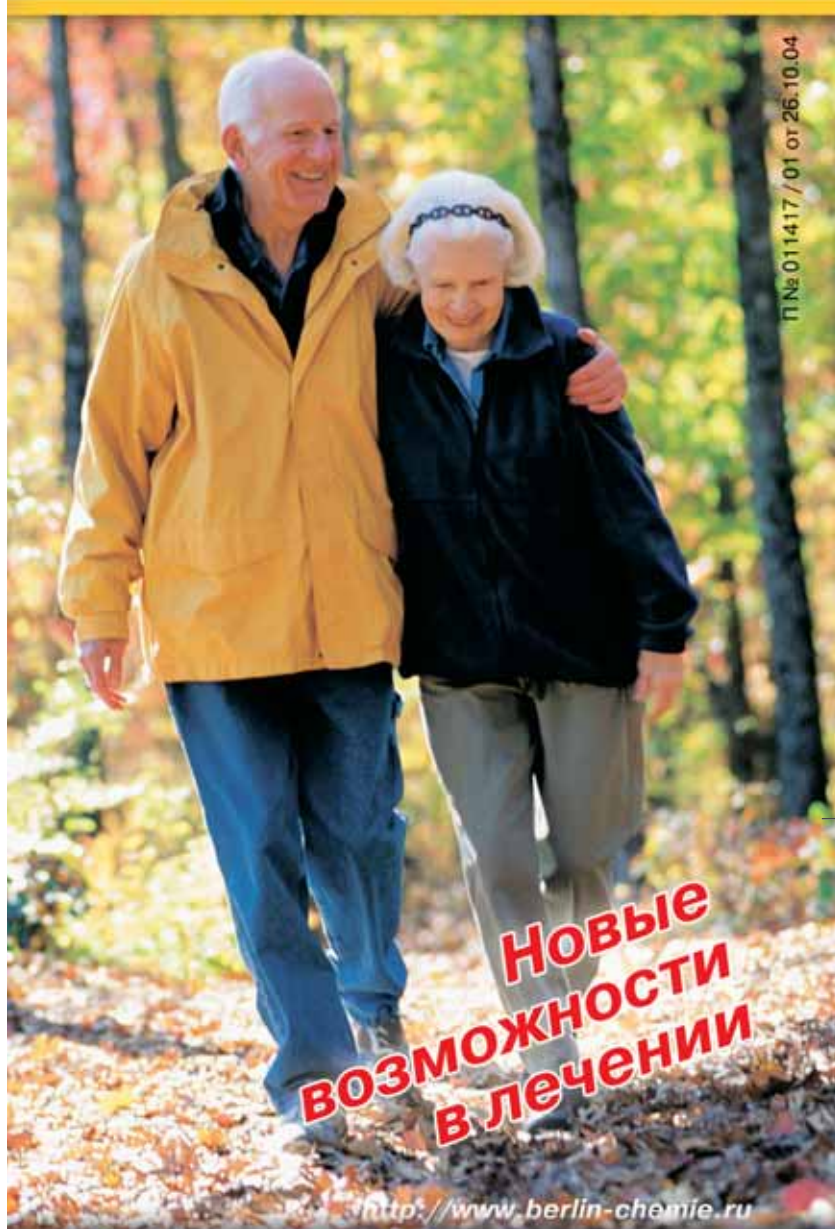
Литература

1. Garg R., Packer M., Pitt B., Yusuf S. Heart Failure in the 1990s: Evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine // J. Am. Coll. Cardiol. 1993. V. 22 (Suppl A). P. 3A–5A.
2. McMurray J., Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart

Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5–5 мг 1 раз в сутки



**Новые
возможности
в лечении**

<http://www.berlin-chemie.ru>

- ✦ **Уникальный двойной механизм действия**
- ✦ **Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия**
- ✦ **Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект**
- ✦ **Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

failure // *Heart*. 2000. V. 83. P. 596–602.

3. Международное руководство по сердечной недостаточности / под ред. С. Дж. Болла, Р.В.Ф. Кемпбелла, Г.С. Френсиса. М.: Медиа сфера, 1998. 96 с.

4. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России – опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? // *Сердечная недостаточность*. 2003. № 1. С. 9–11.

5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // *Сердечная недостаточность*. 2003. № 3. С. 116–120.

6. 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.

7. 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. №. 9049. P. 375–380.

8. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. 1999. 353. P. 9–13.

9. 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. 2001–2007.

10. Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E., Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy // *Br. Heart J.* 1975. V. 37. P. 1022–1036.

11. Englemeier R.S., O'Connell J.B., Walsh R., Rad N., Scanlon P., Gunnar R.M. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Circulation*. 1985. V. 72. P. 536–546.

12. Anderson J.L., Lutz J.R., Gilbert E.M., et al. A randomized trial of low-dose beta-blockage therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 1985. V. 55. P. 471–475.

13. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. 3-year follow-up of patients randomised in the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial // *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 1180–1181.

14. Di Lenarda A., De Maria R., A. Gavazzi et al. Long-term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy // *Heart*. 1998. V. 79. P. 337–344.

15. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1999. V. 13. P. 127–135.

16. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. for the COPENICUS Study Group. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. 344(22). P. 1651–1658.

17. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998. 41. P. 39–52.

18. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью // *Consilium medicum*. 1999. № 3. С. 109–48.

19. Dargie H. β -blockers in heart failure // *Lancet*. 2003. V. 362. P. 2–3.

20. 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.

21. Gillum R.F. Epidemiology of heart failure in the United States // *Am. Heart. J.* 1993. 126. P. 1042–1047.

22. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // *PMJ*. 2000. № 15–16. С. 622–626.

23. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Сердечная недостаточность*. 2002. № 2. С. 57–58.

24. Cowie M.R., Wood D.A., Coast A.J. et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study // *Eur. Heart J.* 1999. V. 20. P. 421–428.

25. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // *Сердечная недостаточность*. 2002. № 1. С. 22–24.

26. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердечная недостаточность*. 2003. № 1. С. 22.

27. Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy // *Vase. Med.* 2000. V. 5. P. 49–53.

28. Martin J. Learning from vascular remodeling // *Clin. Exp. Allergy*. 2000. V. 30. (Suppl. 1). P. 33–36.

29. McLay J.S. et al. Clinical pharmacology of Nebivolol // *Drug Invest.* 1991. Suppl 1. P. 31–32.

30. Janssen P.A.J. Nebivolol – a new form of cardiovascular therapy? // *Drug Investigation*. 1991. 3 (Suppl. I). P. 1–2.

31. 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. V. 23 (Suppl. 4). P. 615–621.

32. Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение // *Сердце*. 2002. № 6. С. 276–282.

33. Kader K.N., Akella R., Ziats N.P., Lakey L.A., Harasaki H., Ranieri J.P., Bellamkonda R.V. eNOSoverexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro // *Tissue Eng.* 2000. V. 6 (Suppl. 3). P. 24151.

34. Pollare T., Lithell H.O., Selinus I., Berne C.: Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double-blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients // *Br. Med. J.* 1989. V. 298. P. 1152–1157.

35. Jacob S., Rett K., Wicklmayr M., et al.: Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study // *J. Hypertens.* 1996. V. 14. P. 489–494.

36. Jeremy J.Y., Rowe D., Emsley A.M., Newby A.C. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells // *Cardiovasc. Res.* 1999. V. 43. P. 580–594.

37. Maggi E., Marchesi E., Covini D., et al. Protective effects of carvedilol, a vasodilating β -adrenoceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996. Vol. 27. P. 32–538.

Сердечная недостаточность и метаболический синдром

Повреждающая активность симпатической нервной системы у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) более выражена при наличии метаболического синдрома, показало итальянское исследование. Застойная СН сопровождается повышением активности симпатической нервной системы, что в конечном итоге ассоциируется со смертью пациента.

До настоящего времени было неясно, продолжают ли усиливаться метаболические изменения при метаболическом синдроме, приводя к симпатической активации у пациентов с СН. Гвидо Грасси (Guido Grassi) и коллеги изучили 89 пациентов с СН (средний возраст 58,4 лет), из которых 47 не имели и 42 действительно имели метаболический синдром, и 58 пациентов соответ-

ствующего возраста без СН, составивших контрольную группу.

Оказалось, что, в сравнении с пациентами из контрольной группы, у пациентов с СН без метаболического синдрома и, в большей степени, с метаболическим синдромом отмечалось увеличение активности симпатической нервной системы. Авторы пишут в журнале «Hypertension», что причиной данной ассоциации могут быть различия в массе тела и индекса массы тела у пациентов с СН с синдромом и без.

Повышение активности симпатической нервной системы независимо ассоциировалось с окружностью талии, предполагая симпатостимулирующий эффект висцерального ожирения.

«Будущие исследования необходимы, чтобы определить, можно ли и в какой степени повлиять на вышеупомянутые изменения терапевтическим вмешательством», – заключают авторы.

Солвей Фарма