

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.Л. Максимов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Рациональный выбор β -адреноблокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности

М.Л. Максимов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Представлены результаты исследований по применению β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и собственные данные по изучению эффективности и переносимости небиволола у 113 больных ишемической болезнью сердца, осложненной ХСН. Подчеркивается, что терапия β -адреноблокаторами положительно влияет на сердечную гемодинамику и симптомы ХСН, значительно снижает риск смерти и частоту госпитализации больных. Применение β -адреноблокаторов показано при любой тяжести ХСН. При лечении ХСН показана эффективность метопролола, бисопролола и карведилола, а также небиволола у пожилых пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, небиволол.

РФК 2007; 1: 60-68

Rational choice of β -adrenoblockers in chronic heart failure therapy

M.L. Maximov

Moscow medical academy named after I.M. Setchenov

There were presented results of clinical trials on β -adrenoblockers usage in patients with chronic heart failure (CHF) as well as data of own study on nebivolol efficacy and tolerability in 113 patients with ischemic heart disease, complicated with CHF. It is emphasized that therapy with β -adrenoblockers positively influences on cardiac hemodynamics and CHF symptoms, significantly reduces mortality risk and the frequency of hospitalizations. The usage of β -adrenoblockers is indicated in CHF of any stage. Efficacy of metoprolol, bisoprolol and carvedilol had been proven in CHF therapy. Nebivolol was effective in elderly patients with CHF.

Key words: chronic heart failure, β -adrenoblockers, nebivolol.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 60-68

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы [1-3]. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции не менее 1,8-2,0%. ХСН приводит к потере трудоспособности, значительному уменьшению продолжительности жизни больных и остаётся важнейшей проблемой здравоохранения во всем мире [4,5].

Долгое время, начиная с открытия W. Withering свойств дигиталиса (1785), фармакотерапия ХСН опиралась на применение средств с положительным инотропным действием или на препараты, уменьшающие пост- или преднагрузку, без влияния на сократимость миокарда. Поэтому в течение 30 лет с момента появления β -адреноблокаторов (БАБ) ХСН считалась противопоказанием к их назначению [6]. Однако после открытия механизма взаимоотношений симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) идея применения БАБ при хронической сердечной недостаточности полу-

чила патофизиологическое обоснование и подтверждения в ряде клинических исследований. К 2002 г. было закончено 26 международных плацебоконтролируемых исследований, включавших более 15 300 больных ХСН, мета-анализ которых подтверждает способность БАБ снижать смертность на 29% [7,8]. Многочисленные многоцентровые контролируемые исследования (CIBIS II, MERIT-HF, BEST, COPERNICUS, CAPRICORN, SENIORS и др.) показали, что применение БАБ снижает смертность, улучшает качество жизни, увеличивает переносимость физической нагрузки, улучшает гемодинамику и сократительную функцию сердца у больных ХСН [9-15].

Помимо ремоделирования сердца выделяют сосудистое ремоделирование, которое проявляется прогрессирующим увеличением сосудистого сопротивления, снижением эластичности стенок сосудов, нарушением функции эндотелия, ослаблением реакции периферических сосудов на медикаментозные воздействия, особенно на прием вазодилататоров. Особое внимание уделяется функции эндотелия [16-18].

При длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, гемодинамическая перегрузка и др.) происходит постепенное прогрессирующее нарушение нормального функционирования эндотелия – возникает его дисфункция. Среди проявлений эндотелиальной дисфункции можно выделить: увеличение уровня циклооксигеназависимых эндотелиальных факторов релаксации (ЭФР), «компенсирующих» дилатирующее влияние оксида азота (NO); повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на поверхности эндотелиальных клеток и усиление распада брадикинина; повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторов; нарушение целостности эндотелия [19-21].

Успешное применение БАБ у больных, страдающих сердечной недостаточностью, заставило пересмотреть многие положения о роли катехоламинов в патогенезе ХСН, функции и регуляции β -рецепторов, а также связи между адренергической иннервацией и другими механизмами, влияющими на сократимость миокарда [22,23].

Один из возможных механизмов положительного влияния β -блокаторов при ХСН заключается в регуляции активности β -рецепторов. Было доказано, что некоторые β -блокаторы (метопролол) вызывают "up"-регуляцию (увеличение количества) β -адренорецепторов миокарда при ХСН. В нескольких исследованиях было показано, что длительное лечение пациентов с применением селективных β_1 -адреноблокаторов, таких как метопролол, атенолол или бисопролол, повышает чувствительность β_1 -адренорецепторов *in vitro* и *in vivo* к этим препаратам. Происходят ли эти процессы у больных ХСН и способны ли они оказывать положительную роль при лечении ХСН, в настоящее время является предметом обсуждения [24-30].

Известно, что карведилол (неселективный антагонист β -адренорецепторов со значительными α -антагонистическими свойствами и сосудорасширяющей активностью), который оказался одним из наиболее эффективных β -адреноблокаторов для лечения ХСН, не обладает "up"-регулирующим эффектом [10,31].

Другой механизм влияния β -адреноблокаторов может заключаться в том, что они вызывают нормализацию активности Gi-белка в кардиомиоцитах. Накоплены доказательства того, что увеличение в кардиомиоцитах Gi-белка является следствием длительного воздействия высоких уровней катехоламинов. Одно из исследований у пациентов с ХСН действительно показало, что длительное лечение метопрололом приводит к значительному сокращению количества протеина-Gi. Некоторые БАБ, например бисопролол, могут вызывать (специфично для миокарда) "down"-регуляцию Gi α_2 , MPHК Gs α и GRK $_2$,

что, с одной стороны, увеличивает рецепторзависимую стимуляцию аденилатциклазы, а с другой – способно поддерживать на постоянно высоком уровне аффинность β -адренорецепторов [32-37].

При изучении модели хронической сердечной недостаточности Yoshikawa и соавт. в 1996 г. высказали предположение, согласно которому улучшению сократительной функции сердца должно предшествовать уменьшение уровня симпатического влияния на сердце, что может, отчасти, объяснять эффективность β -блокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности. Кроме того, длительная блокада β -адренорецепторов может приводить к уменьшению отрицательной регуляции аденилатциклазы благодаря воздействию на белки Gi [38,39].

Небилет (небиволол) – высокоселективный β_1 -адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности. Это, а также способность моделировать синтез эндогенного NO клетками эндотелия, вызывая мягкую вазодилатацию, делает Небилет препаратом выбора у больных артериальной гипертензией. Небилет – достаточно безопасный препарат и хорошо переносится по сравнению с другими β -блокаторами. Благодаря своему двойному механизму действия Небилет оказывает уникальное гемодинамическое и терапевтическое действие, с учетом которого его используют при лечении артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН [40-45].

Было показано, что включение в терапию ХСН Небилета положительно влияет на диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), о чем свидетельствует достоверная динамика ее показателей (увеличение скорости раннего диастолического наполнения – E, величины E/A (A – максимальная скорость во время систолы предсердий), уменьшение длительности изоволюмического расслабления – IVRT). Улучшение параметров диастолической функции ЛЖ у больных ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA, получающих Небилет, было более выражено при ИБС в сочетании с артериальной гипертензией [46].

При оценке клинико-гемодинамического действия Небилета у больных ХСН II-IV ФК по NYHA удалось показать, что он благоприятно влияет на основные гемодинамические параметры. За время 3-месячного наблюдения на фоне приема Небилета клинические проявления ХСН значительно уменьшились, заметно уменьшились конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО), возросли скорость укорочения миокардиального волокна, фракция выброса (ФВ) и минутный объем (МО), уменьшилось давление в легочной артерии. Назначение Небилета в дозе 2,5-5 мг/сут благоприятно влияет на сокращение нарушений сердечного ритма, отмечена определенная тенденция к уменьшению массы мио-

карда ЛЖ. Назначение Небилета больным ХСН оказывает антиаритмический эффект – снижение частоты и градации эктопических аритмий, исчезновение пароксизмальных нарушений ритма, максимально показано применение Небилета в случаях ХСН при артериальной гипертензии [38, 47].

Отмечена высокая противоишемическая активность Небилета в дозе 5–10 мг/сут в покое и при физической нагрузке, благоприятное его действие у больных сердечной недостаточностью. Препарат не оказывает отрицательного влияния на метаболизм глюкозы и липидов плазмы крови (снижает содержание триглицеридов), обладает хорошей переносимостью [48,49].

При сравнении фармакотерапевтической эффективности β -адреноблокаторов разных групп при ХСН в эксперименте и клинике было показано, что Небилет при экспериментальной ХСН снижает летальность в 2,7 раза и оказывает нормализующее действие на обмен биогенных аминов и 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) во всех исследуемых структурах: снижает концентрации вазоспастических катехоламинов и 11-ОКС в крови, повышает содержание дофамина в крови и сердце. Отмечено, что Небилет обладает наибольшей терапевтической эффективностью у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией I-III степени, осложненной ХСН II-IV ФК. Небилет оказывает выраженное положительное влияние на показатели ЭхоКГ, главным из которых является повышение ФВ, что сопряжено с регуляцией активности симпатико-адреналовой системы, снижением содержания сывороточного норадреналина. Применение Небилета у пациентов среднего возраста (45-70 лет) сопровождается уменьшением уровня вегетативных и тревожных расстройств [50].

Два других БАБ с вазодилатационной активностью (карведилол и буциндолол) стали предметом ряда исследований по лечению ХСН. Карведилол обладает небольшой β_1 -селективностью, которая исчезает при применении более высоких доз препарата. Он вызывает также блокаду α_1 -адренорецепторов, при этом его избирательность по отношению к β_1 -адренорецепторам в 2-3 раза выше, чем по отношению к α_1 -адренорецепторам. С α_1 -блокадой связано умеренное сосудорасширяющее действие карведилола. Буциндолол – неселективный β -адреноблокатор с умеренными сосудорасширяющими свойствами, опосредованными через гуанозинмонофосфатные (ГМФ) механизмы, не обладающий собственной симпатомиметической активностью. По сравнению с другим β -адреноблокаторами, которые широко использовались при ХСН, буциндолол обладает самым низким показателем "инверсии агониста" (т.е. способности антагониста инактивировать рецепторы, находящиеся в активном состоянии), что коррелирует с низким уровнем симпто-

матической брадикардии, отмечаемой при его назначении. В России не зарегистрирован [51-56].

Первыми препаратами для лечения ХСН стали практолол (в настоящее время не применяется из-за нежелательных эффектов) и метопролол. В дальнейшем, несмотря на большое число проведенных плацебо-контролируемых исследований, этот список дополнили лишь несколько препаратов – бисопролол (2 исследования), карведилол (12 исследований против плацебо и 1 против метопролола) и небиволол (1 исследование) [57,58 и др].

Назначение любого β -блокатора больному ХСН первоначально вызывает некоторое уменьшение сократительной функции, которая клинически может проявиться в различной степени. β -Адреноблокаторы первого поколения (пропранолол) при первом назначении вызывают уменьшение сократимости миокарда, которому сопутствует увеличение периферического системного сопротивления, что существенно снижает сердечный выброс. При отсутствии толерантности величина сердечного выброса снижается более чем на 20%. Препараты второго поколения, обладающие β_1 -селективностью, могут назначаться в низких стартовых дозах даже пациентам с умеренной и тяжелой ХСН. Эти препараты в меньшей степени уменьшают сердечный выброс, так как не влияют на пресинаптические β_2 -адренорецепторы (блокада пресинаптических β_2 -адренорецепторов обеспечивает снижение выделения норадреналина). β_1 -Селективные препараты не вызывают увеличения периферического сосудистого тонуса, так как мало влияют на периферические β_2 -адренорецепторы. Сократимость сердца и перфузия внутренних органов при назначении β -адреноблокаторов второго поколения снижаются в меньшей степени, чем при применении препаратов первого поколения [59-61].

Эффективным способом преодоления нежелательных эффектов β -адреноблокаторов, таких как уменьшение сердечного выброса или их вазодилатационная активность, является постепенное увеличение дозы до достижения целевой. В ходе многочисленных исследований были отработаны схемы титрации для различных препаратов. В зависимости от индивидуальной переносимости темп наращивания дозы может снижаться, а период титрации увеличиваться.

Липофильные БАБ (карведилол, метопролол, окспренолол, пропранолол, небиволол и др.) метаболизируются в печени при участии цитохрома P450 2D6 (CYP2D6). При этом полиморфизм CYP2D6 (недостаточный уровень метаболической активности этого фермента отмечается в 2-10% случаев) может обуславливать нежелательные лекарственные реакции [62].

Эффекты БАБ при их применении продолжительностью более 3 мес. во многом противоположны тем

явлениям, которые наблюдаются при однократном приеме этих лекарственных средств. В частности, уже через 3 мес постоянного приема БАБ отмечается улучшение систолической функции миокарда, а несколько позже (от 4 до 12 мес терапии) при применении препаратов второго и третьего поколений происходит уменьшение массы миокарда и обратное развитие ремоделирования. Положительное влияние на ремоделирование миокарда и систолическую функцию является уникальным свойством БАБ и выделяет их среди других лекарственных средств, используемых при лечении ХСН. Хотя ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента уменьшают развитие ремоделирования, препараты этой группы не обладают способностью полностью изменить процессы ремоделирования или непосредственно улучшить систолическую функцию сердца.

Практически во всех исследованиях зафиксировано увеличение ФВ на фоне лечения β -блокаторами. В 6-месячном исследовании карведилола или 12-месячном исследовании метопролола отмечено достоверное увеличение ФВ ($p < 0.001$ в обоих случаях). Вместе с тем мета-анализ, обобщивший опыт применения β -адреноблокаторов у 3023 больных с ХСН, выявил среднее увеличение ФВ на 29% (в среднем с 23 до 31%), однако продолжительность этих исследований не превышала 12 мес [63,64].

Имеются данные о том, что по сравнению с БАБ второго поколения препараты третьего поколения в большей степени увеличивают систолическую функцию левого желудочка. Однако ряд исследований демонстрируют отсутствие различий между 2-м и 3-м поколением в плане улучшения систолической функции и предотвращения прогрессирования ремоделирования миокарда [65,66].

Увеличение продолжительности жизни и снижение риска внезапной смерти и госпитализации больных ХСН является ключевым свойством БАБ. В ходе проведенных исследований оценивали влияние терапии БАБ на общий риск смерти, риск внезапной смерти и риск смерти от кардиоваскулярных заболеваний. По всем этим точкам оценки эффективности были достоверно выявлены преимущества терапии β -блокаторами. Лишь в одном из исследований с применением соталолола отмечено увеличение риска смерти от кардиоваскулярных заболеваний на 7%, что не позволяет применять соталолол для терапии больных ХСН без дополнительных (аритмии) показаний [67-69].

Влияние β -блокаторов на симптомы ХСН выглядит достаточно скромно, если сравнивать их с влиянием на риск смерти и частоту госпитализации. Так, по данным мета-анализа, улучшение симптоматики, сопровождающееся уменьшением ФК ХСН по NYHA, отмечалось у 24,3% больных (по сравнению с 20,6% у получавших

плацебо). В то же время у 12,0% произошло ухудшение функционального состояния (в группе плацебо – у 15,3%). Таким образом, у большинства больных (63,7%) ХСН II-IV ФК на фоне терапии β -адреноблокаторами не отмечается значимых функциональных сдвигов.

Имеется ряд данных о влиянии β -блокаторов на качество жизни больных с артериальной гипертензией. Как правило, у этих больных приходится констатировать снижение качества жизни, главным образом, из-за нежелательных лекарственных реакций. Возможно, поэтому качество жизни никогда не оценивалось в качестве конечной точки при оценке эффективности лечения, а данные о влиянии β -блокаторов на качество жизни больных ХСН достаточно скудны. Вместе с тем, опираясь на данные исследования MERIT-HF, можно сделать вывод о положительном влиянии терапии β -блокаторами на этот показатель.

БАБ являются одними из самых эффективных средств для длительной фармакотерапии больных ХСН. Применение β -адреноблокаторов показано при любой тяжести ХСН, хотя опыт длительной терапии β -адреноблокаторами ХСН I ФК пока еще недостаточен, и показанием к назначению β -адреноблокаторов для лечения ХСН является снижение ФВ $\leq 40\%$ [70,71].

У больных ХСН IV ФК терапия БАБ также не противопоказана (при их переносимости и отсутствии других противопоказаний). Препаратом выбора в данном случае является карведилол – единственный на сегодняшний день β -адреноблокатор, эффективность которого при IV ФК доказана в ходе плацебоконтролируемых исследований. При ХСН II-III ФК бисопролол, карведилол и метопролол демонстрируют примерно одинаковую эффективность.

При ХСН II-IV ФК β -адреноблокаторы назначаются в составе комплексной терапии наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и мочегонными. Не следует без особых показаний применять при ХСН БАБ с собственной симпатомиметической активностью и соталолол.

Клинические испытания показали безопасность и хорошую переносимость при сердечной недостаточности небиволола: препарат улучшал системную и внутрисердечную гемодинамику, повышал фракцию выброса, снижая пост- и преднагрузку. По результатам исследований SENIORS и ENECA Небиволол доказал свою эффективность в лечении пожилых больных (старше 70 лет) ХСН, уменьшил заболеваемость пациентов и число повторных госпитализаций, что позволило включить его в Европейские рекомендации по лечению сердечной недостаточности [72].

Нами [73] были проанализированы результаты обследования и лечения 113 больных (64 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет с недостаточностью

Таблица 1. Показатели сократительной функции миокарда ЛЖ у больных ИБС с ХСН II–III ФК по NYHA, получавших консервативное лечение (M±m)

Показатель	Основная группа (n=38)		Контрольная группа (n=23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Фракция выброса, %	38,3±3,9	43,2±4,1*	36,1±3,9	42,8±3,2*
КДО, мл	195±14,3	179±13,8*	203±13	191±13,7*
КСО, мл	104±10,3	81±8,7*	133±12,4	109±11,1*
УО, мл	60,4±6,8	73±6,9*	63,5±6,2	68,3±6,3*

* Различия до и после лечения - p<0,05 КДО - конечный диастолический объем; КСО - конечный систолический объем; УО - ударный объем

кровообращения II-III ФК на фоне ИБС. Целью исследования явилась оценка эффективности фармакотерапии, включающей Небиволол или метопролол, у больных ИБС, осложненной ХСН II-III ФК, после выполнения операции прямой реваскуляризации миокарда и при терапевтическом лечении. В исследование включались больные в стабильном состоянии с ФВ ЛЖ не ниже 30% (по данным эхокардиографии). Обязательным критерием включения была предшествующая стандартная терапия ХСН с включением ингибиторов АПФ и диуретиков.

В табл. 1 и 2 представлены изменения показателей эхокардиографии в терапевтических и хирургических группах в ходе исследования.

Через 90 дней фармакотерапии, включающей Небиволол в целевой дозе 5 мг/сут, однократно, изменения сократимости в терапевтической и хирургической группе были более выражены у больных, принимающих Небиволол.

Концентрации мозгового натрийуретического пептида определяли у 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) в основной терапевтической группе и у 24 пациентов (15 мужчин и 9 женщин) в основной хирургической группе.

В основной терапевтической группе средний уровень мозгового натрийуретического пептида до на-

чала лечения составил 268,0±20,7 пг/мл у больных со II ФК ХСН и 495,0±27,1 пг/мл – у больных с III ФК. В хирургической группе уровень мозгового натрийуретического пептида до начала лечения составил 291,0±21,2 пг/мл и 503,0±31,9 пг/мл у больных со II и III ФК ХСН соответственно.

В конце исследования в терапевтической группе данный показатель достоверно снизился на 35 % от исходного у больных ХСН II ФК (14 человек) и на 38% – у больных с III ФК (11 человек).

В хирургической группе уровень мозгового натрийуретического пептида снизился на 31 и 37% от исходного при ХСН II (10 человек) и III (14 человек) ФК соответственно (табл. 3).

На фоне терапии Небивололом в целевой дозе 5 мг/сут в течение 90 дней клиническое состояние больных ХСН улучшилось, что подтверждается достоверным снижением уровня мозгового натрийуретического пептида в крови в среднем на 35%. Снижение уровня данного показателя более выражено у больных ХСН II ФК по сравнению с III ФК и в терапевтической группе по сравнению с хирургической.

Отмечена тенденция к увеличению средних значений эндотелийзависимой вазодилатации (с 7,9±1,6 до 14,8±3,1%, p=0,05) без какой-либо динамики эндотелийнезависимой вазодилатации (17,2±3,1

Таблица 2. Показатели сократительной функции миокарда ЛЖ у больных ИБС с ХСН II–III ФК по NYHA, получавших хирургическое лечение (M±m)

Показатель	Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=28)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Фракция выброса, %	38,4±3,7	46,2±3,8*	40,3±3,4	45,5±3,6*
КДО, мл	189,0±12,2	161,0±12,5*	193,0±11,5	173,0±11,7*
КСО, мл	144,0±10,8	111,0±10,3*	124,0±10,6	99,0±10,1*
УО, мл	56,1±6,4	69,8±6,6*	64,5±6,7	72,6±6,9*

* Различия до и после лечения - p<0,05 КДО - конечный диастолический объем; КСО - конечный систолический объем; УО - ударный объем

Таблица 3. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида в основной терапевтической группе (пг/мл)

ФК ХСН	Терапевтическая группа		Хирургическая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
II	268,0±20,7	174,0±16,3*	291,0±21,2	201,0±20,6*
III	495,0±27,1	292,0±28,9*	503,0±31,9	315,0±30,3*

* Различия до и после лечения - p<0,05

против 17,1±3,4%). В хирургической группе на фоне 3-месячного приема небиволола отмечена аналогичная тенденция (увеличение средних значений эндотелийзависимой вазодилатации с 8,5±2,1 до 15±3,2%, p=0,05 при отсутствии динамики эндотелийнезависимой вазодилатации с 17,7±2,5 до 17,9±3 %).

У 11 из 12 больных (92%) нормализовалась или оставалась сохранной функция эндотелия плечевой артерии. Максимальное изменение диаметра сосуда происходило к 30 с пробы с постишемической гиперемией, а максимальная систолическая скорость кровотока отмечалась в первые секунды после возобновления проходимости сосуда. В пробах с нитроглицерином диаметр сосуда оказывался максимальным к 4-5 мин, тогда как максимальное изменение скорости кровотока отмечено на 1-ой минуте.

В работе оценивалось влияние Небиволола на глобальную и локальную сократимость миокарда у боль-

ных ИБС с ХСН по данным радионуклидной вентрикулографии (РНВГ) (табл. 4, 5).

В основной терапевтической группе отмечено статистически достоверное более выраженное увеличение ударного объема (УО) левого и правого желудочков по сравнению с контрольной группой. Изменение фракции выброса свободной стенки правого желудочка (ПЖ) было также более выражено в основной группе. Показатели максимальной скорости изгнания (МСИ) и максимальной скорости наполнения (МСН) в обеих группах менялись достоверно (p<0,05) одинаково, как и увеличение ФВ ЛЖ (14% и 16%). Динамика показателей ударного объема в основной терапевтической группе по данным РНВГ составила более 20% при практически неизменном R-R, что при физиологической необходимости оставляет возможность потенциального прироста минутного выброса.

Математически оценивали эффективность терапии Небивололом у кардиохирургических пациентов после

Таблица 4. Показатели сократительной функции миокарда желудочков по данным радионуклидной вентрикулографии в основной и контрольной терапевтических группах больных ИБС с ХСН II-III ФК

Показатель	Основная группа (n=38)			Контрольная группа (n=23)		
	до лечения	после лечения	прирост, %	до лечения	после лечения	прирост, %
Интервал R-R, с	0,72±0,1	0,84±0,1	15	0,68±0,1	0,87±0,1	21*
Левый желудочек						
Фракция выброса, %	40,3±3,7	48,3±3,8	17*	38,2±3,5	44,7±4,6	15*
МСИ, %/с	153±12,1	182±13,9	16*	156±11,9	187±13,5	16*
МСН, %/с	131±10,4	139±10,5	6	123±7,1	140±7,3	12*
УО, мл	54,9±5,8	71,2±6,2	22*	65,3±5,7	67,9±5,7	5
Правый желудочек						
Фракция выброса, %	43,1±4,6	51,8±5,4	17*	39,7±3,6	46,5±3,9	15*
МСИ, %/с	186,1±12,2	214±12,3	13*	172±11,3	201±11,6	14*
МСН, %/с	144±10,7	159±10,5	11*	142±7,7	167±7,8	13*
Фракция выброса 5 сегмента, %	64,8±5,2	86,6±5,8	24*	69,1±4,4	80,3±4,5	15*
Фракция выброса 6 сегмента, %	55,4±5,1	70,1±5,6	21*	60,5±3,1	66,7±3,6	10*
УО, мл	66,5±6,9	83,0±6,5	20*	61,8±6,3	69,1±6,9	11*

p<0,05 по сравнению с исходным МСИ - максимальная скорость изгнания; МСН - максимальная скорость наполнения; УО - ударный объем

операции прямой реваскуляризации. По данным РНВГ отмечено более выраженное увеличение ФВ ПЖ и УО ЛЖ в основной группе по сравнению с группой, получающей в послеоперационном периоде метопролол. Также более интенсивно увеличивалась ФВ ЛЖ (в среднем на 28%) у больных, принимавших в послеоперационном периоде Небилет. Увеличение МСИ ЛЖ и МСН ЛЖ было несколько большим в основной группе, при этом МСИ ПЖ и МСН ПЖ изменялись практически одинаково. Сопоставляя данные результаты с динамикой клинических проявлений ХСН и изменением функционального класса недостаточности кровообращения, заключаем, что проведение операции прямой реваскуляризации в сочетании с терапией β_1 -адреноблокаторами у пациентов с коронарогенной ХСН приводит к снижению выраженности признаков ХСН.

Во всех группах у больных ХСН III ФК отмечался больший прирост показателей по сравнению со II ФК.

Важно отметить более выраженную динамику показателей сократимости левого и правого желудочков в основной хирургической группе по сравнению с терапевтической, причем изменения сократимости правых отделов превышают таковые левых. При этом фармакотерапия, включающая Небиволол, оказывает более выраженное статистически достоверное влияние на клинико-инструментальные проявления ХСН по сравнению с фармакотерапией метопрололом.

Препарат Небиволол в целевой дозе 5 мг одно-

кратно в сутки хорошо переносился пациентами в обеих группах.

Таким образом, фармакотерапия, включающая Небиволол в целевой дозе 5 мг/сут в течение 3 мес, приводит к улучшению клинического состояния больных ИБС и положительному изменению функционального класса ХСН у больных ИБС, осложненной ХСН II и III ФК, как при выполнении операции прямой реваскуляризации миокарда с последующим назначением β_1 -адреноблокатора, так и при комплексном консервативном лечении, оказывает положительное влияние на глобальную и локальную сократимость миокарда. Отмечено достоверное увеличение ФВ и УО обоих желудочков, снижение показателей КДО и КСО. Было отмечено, что применение Небиволола приводит к значительному достоверному снижению концентрации мозгового натрийуретического пептида, наблюдалась тенденция к улучшению вазодилатирующей функции эндотелия. Отмечено достоверное улучшение параметров гемодинамики при назначении Небиволола, не менее выраженное, чем при назначении метопролола.

Имеются данные, что Небиволол в средних терапевтических дозах не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом, не ухудшает показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Небиволол может быть рекомендован для лечения пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой

Таблица 5. Показатели сократительной функции миокарда желудочков по данным радионуклидной вентрикулографии в основной и контрольной хирургических группах больных ИБС с ХСН II–III ФК

Показатель	Основная группа (n=24)			Контрольная группа (n=28)		
	до лечения	после лечения	прирост, %	до лечения	после лечения	прирост, %
Интервал R-R, с	0,76±0,2	0,91±0,2	16	0,71±0,1	0,93±0,2	23*
Левый желудочек						
Фракция выброса, %	36,2±3,7	51,2±3,9	28*	37,4±3,6	50,0±3,8	25*
МСИ, %/с	143,0±12,5	204,0±15,1	29*	146,0±13,2	191,0±13,9	24*
МСН, %/с	99,0±12,9	129,0±12,5	23*	101,0±11,8	116,0±11,3	14*
УО, мл	53,9±5,3	75,1±6,7	28*	59,9±6,5	71,5±6,7	17*
Правый желудочек						
Фракция выброса, %	40,1±4,6	52,6±5,3	24*	42,5±4,1	50,1±4,5	16*
МСИ, %/с	169,0±15,1	217,0±15,8	22*	153,0±15,6	209,0±15,8	26*
МСН, %/с	126±11,2	163,0±12,2	21*	135,0±12,7	143,0±12,4	7
Фракция выброса 5 сегмента, %	76,8±7,2	98,6±7,5	24*	69,8±7,1	91,7±7,3	23*
Фракция выброса 6 сегмента, %	57,4±4,1	74,2±4,6	23*	62,7±4,9	73,3±4,4	15*
УО, мл	68,5±4,1	89,5±4,5	24*	66,1±4,3	79,3±4,6	17*
*p<0,05 по сравнению с исходным МСИ - максимальная скорость изгнания; МСН - максимальная скорость наполнения; УО - ударный объем						

патологией при условии динамического и тщательного контроля показателей ФВД.

Таким образом, β -адреноблокаторы являются на сегодняшний день одними из самых эффективных средств для длительной фармакотерапии больных ХСН, что определяет их место в современных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [1, 2]. Терапия β -адреноблокаторами положительно влияет на величину сердечного выброса, симптомы ХСН, значительно снижает риск смерти и госпитализации больных. Применение β -адреноблокаторов показано при любой тя-

жести ХСН. Терапию β -адреноблокаторами начинают с минимальных доз, только после стабилизации состояния, на фоне приема ингибиторов АПФ а их при непереносимости – блокаторов рецепторов ангиотензина 1) и при необходимости диуретиков, дигоксина и спиронолактона. При лечении ХСН доказано и обосновано применение метопролола, бисопролола и карведилола, а также Небиволола у пожилых пациентов. Не следует без особых показаний применять при ХСН β -адреноблокаторы с собственной симпатомиметической активностью и соталол.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; 4(6): 276-297.
- Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Consilium medicum. 2001; т.1, 6.
- Сычев Д.А. Применение стресс-эхокардиографии с добутамином для прогнозирования фармакодинамических эффектов кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Дисс. к.м.н. М., 2002
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. Монография. «Реафарм», 2001: 344.
- Heart failure, new goals, new guidelines. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. 1997: 13.
- Терещенко С.Н. β -Адреноблокаторы: относительные противопоказания к применению. Consilium medicum. 2005; т.7, 4.
- Стародубцев А.К., Архипова Д.Е. Клиническая эффективность бета-блокаторов при лечении сердечной недостаточности. Ведомости НЦ ЭГКЛС. 2001; 3 (7): 65-77.
- Beta-blockade in heart failure. Key Issues and Concerns. CBC Oxford 1996: 55.
- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation. 1994;90:1765-1773.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.
- COPERNICUS Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Trial. Background and principal results slide kit. December 2000. F. Hoffmann-La Roche Ltd publication.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-2006.
- The BEST Steering Committee. Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST). Am J Cardiol. 1995;75:1220-1223.
- The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Investigators. Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study. Circulation 2000; 101: 378-84.
- Агеев Ф.Т. Нужно ли слепо следовать рекомендациям по лечению сердечной недостаточности, основанным на результатах международных клинических исследований? Значение исследования SENIORS для российской популяции больных ХСН. Журнал Сердечная недостаточность. 2005; т.6, 6.
- Сумин А.Н., Касьянова Н.Н., Масин А.Н. Эндотелиальная функция при различных режимах электростимуляции мышц у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность. 2004; т.5, 1(23): 17-22.
- Яновская Г.Р., Белов В.В., Болотов А.А. Функция эндотелия у молодых мужчин с эссенциальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. 2004; №3
- Zawadzki J.V., Furchgott R.F. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288, 373-376.
- Berreklouw S. Регулирование эндотелием растяжимости артерий и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология. РМЖ. 1996; т. 3, 6
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium medicum. 2001; т. 3, 2: 61-65.
- Cadrillo C., Kilcoyne C.M., Quyyumi A., et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in essential hypertension. Circulation. 1998; 97: 851-6.
- Воронков Л.Г. Бета-адреноблокада при сердечной недостаточности: предпосылки и реальные результаты. Адренергическая система сердца и её изменения при застойной сердечной недостаточности. Укр. кардиол. журн. 1995; 2: 78-81.
- Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Сергиенко В.Б., Ходарева Е.Н. Оценка жизнеспособности миокарда с выраженной дисфункцией левого желудочка и хронической недостаточностью кровообращения на фоне медикаментозного лечения с использованием β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. Сердечная недостаточность. 2001; 2: 55-60.
- Bristow M.R. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. Am. J. Cardiol. 1997;80:26L-40L.
- Bristow M.R. β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. Circulation. 2000;101:558-569.
- Eichhorn E.J. Experience with Beta Blockers in Heart Failure Mortality Trials. Clin. Cardiol. 1999; 10: 22 (Suppl. V): 28.
- Brodde O.E. β_1 - and β_2 -adrenoceptors in the human heart: Properties, function, and alterations in chronic heart failure. Pharmacol Rev 1991; 43: 203-242
- Bristow M.R., O'Connell J.B., Gilbert E.M., French W.J., Leatherman G., Kantrowitz N.E., Orie J., Smucker M., Marshall G., Kelly P., Deitchman D., Anderson J.L. Dose-response of chronic β -blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Circulation. 1994;89:1632-1642.
- Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and Muscarinic Receptors in the Human Heart. Pharmacological Reviews, 1999; 51, Iss 4: 651-690.

30. Hall J.A., Petch M.C. and Brown M.J. In vivo demonstration of cardiac β_2 -adrenoreceptor sensitization by β_1 -antagonist treatment. *Circ Res* 1991; 69: 959-964.
31. Сидоренко Б.А., Ревунова И.В., Преображенский Д.В. Карведилол и другие β -адреноблокаторы при лечении хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1998; 1: 66-71.
32. Ping P., Gelzer-Bell R., Roth D.A., Kiel D., Insel P.A. and Hammond H.K. Reduced β -adrenergic receptor activation decreases G protein expression and β -adrenergic receptor kinase activity in porcine heart. *J Clin Invest* 1995; 95: 1271-1280
33. Kukin M.L., Charney R.H., Levy D.K., Buchholz-Varley C., Ocampo O.N., Eng C. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation*. 1999;99:2645-2651
34. Krum H., Sackner-Bernstein J.D., Goldsmith R.L., Kukin M.L., Schwartz B., Penn J., Medina N., Yushak M., Horn E., Katz S.D., Levin H.R., Neuberg G.W., DeLong G., Packer M. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*. 1995;92:1499-1506.
35. Gilbert E.M., Anderson J.L., Deitchman D., Yanowitz F.G., O'Connell J.B., Renlund D.G., Bartholomew M., Mealey P.C., Larrabee P., Bristow M.R. Chronic β -blocker-vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med*. 1990; 88: 223-229.
36. Fisher M.L., Gottlieb S.S., Plotnick G.D., Greenberg N.L., Patten R.D., Bennett S.K., Hamilton B.P. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:943-950.
37. Sigmund M., Jakob H., Becker H., Hanrath P., Schumacher C., Eschenhagen T, Schmitz W, Scholz H and Steinfath M Effects of metoprolol on myocardial β -adrenoceptors and Gi-proteins in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 127-132
38. Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and Muscarinic Receptors in the Human Heart. *Pharmacological Reviews*. 1999; 51, Iss 4: 651-690.
39. Newton G.E. and Parker J.D. Acute effects of β_1 -selective and nonselective β -adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation*. 1996; 94: 353-358
40. Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И. Оценка клинико-гемодинамического действия небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Росс. кард. журн*. 2001; 2(28): 40-41.
41. Карлов Ю.А. Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности. *Фармацевтический вестник*. 2005; 15 (378).
42. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol*. - 2001 Dec;38 Suppl 3:S13-6.
43. Небиволол – суперселективный β -адреноблокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов (материалы круглого стола под ред. Б.А. Сидоренко и Д.В. Преображенского). *Кардиология* 2001; 7: 96-103.
44. Brune S., Schmidt T., Tebbe U., Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology*. 1990; Sep. 41(9 Pt 1): 696-701.
45. Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol: a review of existing data up to August 1994. *JRF Predinical Research Report on R67555*. December 1994.
46. Целуйко В.И., Кремень Л.Н. Киношенко К.Ю. Сравнительная оценка эффективности небиволола и метопролола у больных с недостаточностью кровообращения. *Харьковская МА последипломного образования*. 2002.
47. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. Руководство для врачей. 2000: 182.
48. Маколкин В.И. Небиволол – представитель нового поколения бета-адреноблокаторов. 2002
49. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Гаврилов Ю.В. и др. Оценка эффективности и безопасности применения β -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*. 2002; 2: 24-27.
50. Смирнова О.В. Сравнительная фармакотерапевтическая эффективность бета-блокаторов различных групп (пропранолол, атенолол, небиволол) при хронической сердечной недостаточности в эксперименте и клинике. *ЯГМА, дисс. к.м.н*. 2002:117
51. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator- β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:212-218.
52. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet*. 1997;349: 375-380.
53. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., Adams K.F., Fowler M.B., Hershberger R.E., Kubo S.H., Narahara K.A., Ingersoll H., Krueger S., Young S., Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;94:2807-2816.
54. De Groote P., Millaire A., Foucher-Hossein C. et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998; 32: 948-954
55. Richards A.M., Doughty R. and Nicholls M.G. et al. Neurohumoral prediction from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999, 99:786-792.
56. Di Lenarda A., Gilbert E.M., Olsen S.L., Mealey P.C., Bristow M.R. Acute hemodynamic effects of carvedilol versus metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:142A.
57. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2004; 3/3 (15): 130-136
58. Waeber B. Nebivolol: a beta blocker with vasodilator properties. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2000; Apr 6, 89(15): 631-3.
59. Morita S., Kormos R.L., Astbury J.C. et al. Standardized ejection fraction as a parameter of overall ventricular pump function. *Jpn. Circ. J*. 2000; 64: 510-515
60. Lechat P., Packer M., Chalon S., et al. Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
61. Bristow M.R., Abraham W.T., Yoshikawa T., White M., Hattler B., Crisman T., Lowes B., Larrabee P., Gilbert E.M. Second and third beta blocking agents in the treatment of chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11:291-296.
62. Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю., Беленков Ю. Н., Фукс Д. Иммунология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. *Кардиология* 1999. 3: 66-73.
63. Lowes B.D., Anderson J.L., Deitchman D., et al. Effect of carvedilol on left ventricular mass, geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1201-5
64. Goldstein S., Kennedy H.L., Hall C., et al. Metoprolol CR/XL in patient with heart failure: a pilot study examining the tolerability, safety, and effect on left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1999; 138: 1158-65.
65. Ishida Y., Meisner J.S., Tsujioka K., et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986; 74/1: 187-196
66. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effect of Nebivolol. *Jrf Clinical Research Report on R67555*. January 1995.
67. Cleland J. G. F., Bristow M. R., Erdmann E., et al. Beta-blocking agents in heart failure. *Eur Heart J* 17, 1996: 1629-1639.
68. Johnson L.L., Cubbon J., Escala E., Sciacca R., Ramanathan K.B., Berger H., Jones R.H. Hemodynamic effects of labetalol in patients with combined hypertension and left ventricular failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12:350-356.
69. Packer M., Bristow M.R. et al. For the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med*. 1996; 334:1349-55.
70. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. *Consilium medicum*. 2002.
71. Клинические рекомендации. Стандарты лечения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2005: 928.
72. Лопатин Ю.М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005г.: новые позиции β -адреноблокаторов. *Consilium medicum* М., 2005, №11.
73. Максимов М.Л. Влияние кардиоселективного бета-адреноблокатора небиволола на глобальную и локальную сократимость миокарда у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Дисс. к.м.н*. Москва, 2004.