

## Дифференцированный подход к выбору $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией

Ускач Т. М.<sup>1</sup>, Кочетов А. Г.<sup>2</sup>, Терещенко С. Н.<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»;

<sup>2</sup>НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздравсоцразвития России; <sup>3</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва, Россия

В настоящее время  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) признаны одним из основных средств для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В нескольких международных исследованиях у пациентов с ХСН выявлено снижение уровня гемоглобина (Hb) и развитие новых случаев анемии на фоне применения  $\beta$ -АБ. Развитие анемии на фоне ХСН является неблагоприятным прогностическим фактором.

**Цель.** Изучить влияние  $\beta$ -АБ на течение анемии у пациентов с ХСН.

**Материал и методы.** Были включены 90 амбулаторных пациентов с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) (NYHA) и анемией. В трех равных группах (гр.) по 30 человек пациенты получали в течение 6 мес. карведилол, метопролол или небиволол.

**Результаты.** По окончании наблюдения уровень Hb в гр., получавшей небиволол, повысился по сравнению с исходным ( $p=0,028$ ) и был достоверно выше, чем в гр., получавших другие  $\beta$ -АБ. В гр. карведилола достоверно снизился уровень гематокрита (Ht) ( $p=0,017$ ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ( $p=0,06$ ). В гр. пациентов, получавших метопролол, лаборатор-

ные показатели по сравнению с исходными не изменились. Наибольшее снижение ФК ХСН было достигнуто в гр. пациентов, получавших небиволол ( $p=0,037$  по сравнению с исходным). Достоверное улучшение сократительной способности миокарда по данным ЭхоКГ было получено в группах карведилола и небиволола.

**Заключение.** На фоне терапии небивололом отмечено достоверно большее снижение про-мозгового натрийуретического пептида (про-МНП) ( $p<0,001$ ) по сравнению с карведилолом и метопрололом. В гр. небиволола были получены также наилучшие результаты по качеству жизни пациентов с ХСН ( $p<0,001$ ). Небиволол может быть рекомендован как препарат выбора у пациентов с ХСН и анемией.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, бета-адреноблокаторы.

Поступила 16/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 62-69

### Differential approach in selecting beta-adrenoblocker therapy for patients with chronic heart failure and anaemia

Uskach T. M.<sup>1</sup>, Kochetov A. G.<sup>2</sup>, Tereschchenko S. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>GBOU VPO «Moscow State University of Medicine and Dentistry», 20/1 Delegatskaya str., 127473, Moscow. <sup>2</sup>Research Center of cerebrovasculare pathology and stroke of GOU VPO «Russian State Medical University» of Roszdrav, ul. Ostrovityanova, 1, 117997 Moscow. <sup>3</sup>Russian Cardiology Scientific and Production Center, ul. Tretya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow

Currently, beta-adrenoblockers ( $\beta$ -AB) are regarded as one of the major medication classes in the treatment of patients with chronic heart failure (CHF). In several international studies,  $\beta$ -AB therapy of CHF patients was associated with reduced levels of haemoglobin (Hb) and development of new anaemia cases. Anaemia is known as an adverse prognostic factor in CHF.

**Aim.** To study the effects of  $\beta$ -AB therapy on the anaemia clinical course among CHF patients.

**Material and methods.** The study included 90 ambulatory patients with Functional Class (FC) II-IV CHF and anaemia. The participants were divided into 3 equally sized groups ( $n=30$  per group) and treated with carvedilol, metoprolol, or nebivolol for 6 months.

**Results.** By the end of the follow-up, baseline Hb levels increased in the nebivolol group ( $p=0,028$ ), and were also significantly higher than in the other two groups. In the carvedilol group, the levels of haematocrit (Ht) and glomerular filtration rate (GFR) significantly decreased ( $p=0,017$  and

$0,06$ , respectively). In the metoprolol group, no substantial changes of laboratory parameters were observed. The maximal reduction in baseline CHF FC was registered in the patients receiving nebivolol ( $p=0,037$ ). A significant improvement in myocardial contractility, based on the echocardiography data, was registered in the carvedilol and nebivolol groups.

**Conclusion.** Nebivolol therapy was associated with a significantly more pronounced reduction in pro-BNP levels, compared to carvedilol or metoprolol treatment ( $p<0,001$ ). The nebivolol group also demonstrated the most pronounced improvement in quality of life of CHF patients ( $p<0,001$ ). These findings suggest that nebivolol could be recommended as a medication of choice in patients with CHF and anaemia.

**Key words:** Chronic heart failure, anaemia, beta-adrenoblockers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 62-69

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: stereschenko@yandex.ru;

tuskach@mail.ru; kochetov.lab@gmail.com

Тел.: +7 916 275 87 75

[Ускач Т. М.<sup>1</sup> – доцент кафедры скорой медицинской помощи, Кочетов А. Г.<sup>2</sup> – заведующий отделом экспериментально-теоретических исследований механизмов повреждения и защиты мозга при сосудистой патологии, Терещенко С. Н.<sup>3</sup> (\*контактное лицо) – руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности].



## Преимущество препарата Небилет® перед «традиционными» β-адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

В последние годы β-адреноблокаторам (β-АБ) отводится одно из первых мест в лекарственном списке при лечении сердечной недостаточности (СН), наравне с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Препаратами этого класса с доказанным положительным эффектом являются бисопролол, карведилол, метопролол. β-АБ снижают смертность при хронической СН (ХСН) независимо от причин, уменьшают число госпитализаций. β-АБ должны назначаться сразу после диагностики ХСН как препараты, надежно снижающие риск внезапной смерти (ВС), наиболее высокий в первый год заболевания. Регулярное применение β-АБ положительно влияет на ремоделированные сердце и сосуды, создавая условия для понижения функционального класса (ФК) ХСН [1].

В настоящее время β-АБ признаны основным средством для лечения ХСН у пациентов с левожелудочковой недостаточностью, независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики.

Негативные последствия гиперактивации симпатoadреналовой системы (САС) максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β<sub>1</sub>-рецепторов, поэтому применение β<sub>1</sub> селективных (часто применяется термин кардиоселективных) β-АБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. Хотя существуют предположения, что использование β-АБ с дополнительными свойствами, например, β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>-, α<sub>1</sub>-АБ карведилола может быть более эффективным за счет вазодилатирующих свойств [2]. Кроме трех рекомендованных β-АБ, в лечении пожилых больных с ХСН может применяться небиволол, который достоверно не снижает общую смертность (ОС), но уменьшает заболеваемость пациентов и число повторных госпитализаций, а также риск ВС [2]. Небиволол, в отличие от других β-АБ обладает высокой β<sub>1</sub>-селективностью и вазодилатирующими свойствами [3].

В тактике ведения больных ХСН с начала 2000-х годов большое внимание уделяется терапии анемии как фактора прогрессирования СН и предиктора неблагоприятного прогноза. Среди препаратов, применяемых для лечения пациентов с ХСН, способными провоцировать возникновение анемии считают ИАПФ и антагонисты к рецепторам ангиотензина (АРА), которые могут уменьшать продукцию эритропоэтина и чувствительность к нему костного мозга [4], а также нестероидные противовоспалительные средства, вызывающие непосредственное подавление функции костного мозга. Что касается β-АБ, то их влияние на развитие и прогрессирование анемии у пациентов с ХСН изучено недостаточно. В исследованиях COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), CHRISTMAS (Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial; Marker of Success) и COMET (Carvedilol Or Metoprolol

- НЕБИЛЕТ® – β<sub>1</sub>-адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами
- Рекомендован как препарат первой линии для лечения АГ\*
- Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД\*
- Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД типа 2\*\*
- Не вызывает развития новых случаев СД типа 2\*\*\*



\* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2007.  
\*\* Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841-849.  
\*\*\* Flather M. D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26: 215-225.

European Trial) было выявлено небольшое снижение гемоглобина (Hb) под влиянием  $\beta$ -АБ карведилола. В исследовании COMET, где пациентам назначали карведилол и метопролола тартрат, частота развития новых случаев анемии по критериям ВОЗ составила 27,7% к пятому году наблюдения пациентов. При этом лечение карведилолом было связано с увеличением риска развития анемии на 24% ( $p=0,0047$ ) по сравнению с метопролола тартратом.

Это объясняют следующим образом [5]. В эксперименте установлено, что предшественники эритроидных клеток имеют  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы на своей поверхности [6]. Эритропоэтин – секретирующие клетки, содержащиеся в паренхиме почек, получают интенсивное влияние со стороны симпатической нервной системы (СНС) вследствие особенностей иннервации. По экспериментальным данным стимуляция симпатической активности как у животных, так и у людей, ведет к повышению эритропоэза через 2 независимых механизма: увеличение продукции эритропоэтина и пролиферацию предшественников эритроидных клеток. Специфическая блокада  $\beta_2$ -адренергических рецепторов, но не  $\beta_1$ - или  $\beta$ -адренергических рецепторов, полностью ингибирует эти 2 механизма, индуцируемые симпатической активацией [7-11].

Поскольку карведилол, в отличие от метопролола тартрата, провоцировал развитие анемии, это объясняется его неселективным действием, т.е. блокадой  $\beta_1$ -,  $\alpha$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов [5]. Но данный феномен в исследовании COMET не послужил ухудшению прогноза течения ХСН. Более того, смертность пациентов, леченных карведилолом, оказалась на 17% ниже, чем при использовании селективного метопролола тартрата, основными недостатками которого являются кратковременность действия и значительное снижение селективности на пике своего действия, т.е. в течение 1,5-5 часов, что отличает его от метопролола медленного высвобождения [12], известного как метопролола сукцинат.

Вопрос о выборе предпочтительного  $\beta$ -АБ у больных ХСН и анемией в настоящее время остается актуальным. С целью его решения было проведено сравнительное исследование влияния трех  $\beta$ -АБ — карведилола, метопролола и небиволола на течение заболевания у пациентов с ХСН и анемией. Исследование проводилось на оригинальном небивололе (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия).

## Материал и методы

В проспективное исследование влияния  $\beta$ -АБ на течение анемии у пациентов с ХСН были включены 90 пациентов.

### Критерии включения:

- возраст пациентов > 18 лет

- способность подписать информированное согласие в соответствии с руководством по Надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации (ICH GCP),
- наличие у пациента явлений ХСН II-IV ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA),
- уровень Hb у пациента 90-120 г/л у женщин и 90-130 г/л у мужчин,

### Критерии исключения:

- признаки любого злокачественного заболевания,
- противопоказания к лечению  $\beta$ -АБ,
- заболевания крови, гемоглобинопатии,
- апластическая и гемолитическая анемия,
- патологические состояния, вызванные повышенным депонированием железа в организме,
- гемохроматоз, гемосидероз,
- дефицит витамина B<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты,
- клинически значимые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),
- хронические заболевания печени и/или уровень трансаминаз – аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), превышающий в 3 раза верхнюю границу нормы,
- расчетный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин при применении формулы MDRD,
- алкогольная и/или наркотическая зависимость,
- беременность, планируемая беременность или кормление грудью,
- любое состояние, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъект опасности или повлиять на результат исследования.

В исследование включали амбулаторных пациентов с ранее диагностированной ХСН II-IV ФК по NYHA и анемией в состоянии компенсации СН. У пациентов были исключены заболевания ЖКТ, железодефицитная и B<sub>12</sub>-дефицитная анемии и онкологические заболевания. Пациенты методом простой рандомизации были разделены на 3 группы (гр.). I гр. был назначен карведилол, II – метопролола сукцинат, III – небиволол. Дозы препаратов титровались индивидуально. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Достоверных различий между гр. исходно выявлено не было.

Средний ФК ХСН составил в I гр.  $2,93 \pm 0,69$ , во II гр.  $2,90 \pm 0,66$  и в III гр.  $2,97 \pm 0,67$  ( $p_{1-2}=0,864$ ,  $p_{2-3}=0,821$ ,  $p_{1-3}=0,685$ ), > 50% пациентов во всех гр. имели III ФК ХСН. Распределение по тяжести СН при включении пациентов в исследование представлено в таблице 2.

Всем пациентам в ходе исследования выполняли клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), анализировались уровни фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов (ИЛ), про-мозгового натрийуретического пептида (про-МНП). Основные

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	p
Возраст, лет	65,2±7,5	69,3±8,4	67,1±8,6	н/д
Пол				
мужчины, n (%)	8(26,7)	11(36,7)	13(43,3)	н/д
женщины, n (%)	22(73,3)	19(63,3)	17(56,7)	н/д
Курение, n (%)	7(23,3)	9(30)	8(26,7)	н/д
Индекс массы тела	28,8±1,01	29,5±0,96	29,3±1,15	н/д
Длительность ХСН, лет	3,81±2,27	3,24±3,18	3,38±2,83	н/д
Инфаркт миокарда, n (%)	17(56,7)	16(53,3)	19(63,3)	н/д
Гипертоническая болезнь, n (%)	28(93,3)	26(86,7)	25(83,3)	н/д
Сахарный диабет, n (%)	9(30)	12(40)	13(43,3)	н/д
Мерцательная аритмия, n (%)	15(50)	10(33,3)	16(53,3)	н/д
Ожирение, n (%)	12(40)	11(36,7)	14(46,7)	н/д
ОНМК, n (%)	6(20)	4(13,3)	6(20)	н/д
Хронический пиелонефрит, n (%)	12(40)	13(43,3)	13(43,3)	н/д
Хроническая венозная недостаточность, n (%)	10(33,3)	11(36,7)	8(26,7)	н/д
Дислипидемия, n (%)	14(46,7)	16(53,3)	17(56,7)	н/д
ЧСС, уд./мин.	84,6±2,12	86,5±2,63	88,3±2,75	н/д
САД, мм/рт.ст.	149,8±3,81	146,7±3,14	145,4±3,07	н/д
ДАД, мм/рт.ст.	81,8±2,62	83,6±3,19	84,5±3,28	н/д

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

## Функциональный класс ХСН (NYHA)

ФК ХСН (%)	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	p
II	8(26,7)	8(26,7)	7(23,3)	н/д
III	16(53,3)	17(56,7)	17(56,7)	н/д
IV	6(20)	5(16,7)	6(20)	н/д

лабораторные показатели пациентов в начале исследования представлены в таблице 3.

До включения в исследование все пациенты регулярно получали лекарственные препараты для лечения ХСН. Сопутствующая терапия представлена в таблице 4.

Таким образом, по клинико-демографическим и лабораторным характеристикам, а также по назначенной сопутствующей терапии гр. пациентов статистически не различались и были сопоставимы.

До включения в исследование 24 (26,7%) пациента не получали регулярно никаких β-АБ, 28 (31,1%) пациентов получали бисопролол, 38 (42,2%) получали нерекомендованные препараты – метопролола тартрат и атенолол. По этическим соображениям отмену β-АБ на этапе отбора пациентов не проводили. Пациенты, получавшие β-АБ, переводились на препараты исследования в дозах, адекватных, применяемым ранее, пациентам, не получавшим β-АБ, исследуемые препараты назначались с начальных рекомендованных доз. Титрация дозы проводилась каждые 2 нед. до максимально переносимой, доза препарата уменьшалась при возникновении брадикардии, гипотонии, атриовентрикулярной (АВ) блокады или усиления ее степени.

Наблюдение пациентов продолжалось в течение 6 мес. Средняя суточная доза карведилола составила 26,25±10,8 мг (макс 50 мг, мин 12,5 мг), метопролола —

56,9±20,3 мг (макс 200 мг, мин 25 мг), небиволола — 6,43±3,92 мг (макс 10 мг, мин 2,5 мг).

## Результаты

Исследование закончили: 29 пациентов в гр. карведилола, 1 пациент скончался от острого инфаркта миокарда; 28 пациентов в гр. метопролола, в этой гр. скончались 2 пациента (причина смерти обоих пациентов – острая СН); 30 пациентов в гр. небиволола.

Через 6 мес. наблюдения в двух первых гр. средний ФК существенно не изменился: в I гр. показатель снизился с 2,93±0,69 до 2,72±0,65 (p=0,234), во II гр. с 2,90±0,66 до 2,79±0,63 (p=0,519), а в III гр. наблюдалось снижение среднего ФК ХСН с 2,97±0,67 до 2,63±0,56 (p=0,037). Несмотря на то, что по окончании наблюдения у пациентов, получавших небиволол, ФК был достоверно ниже, чем в гр. карведилола (p=0,572) и метопролола (p=0,312), в динамике наблюдения снижение среднего ФК в гр. небиволола было достоверно.

При оценке показателей гемодинамики на фоне лечения β-АБ во всех трех гр. наблюдалось достоверное снижение средних показателей ЧСС: в I гр. до 74,7±2,28 уд/мин (p=0,002), во II до 73,6±2,19 уд/мин

Таблица 3

Исходные лабораторные показатели				
Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	p
Нв, г/л	109,8±7,85	109,7±5,25	111,9±8,42	н/д
Нт, %	38,3±5,19	36,9±5,86	37,7±5,18	н/д
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,76±1,81	7,03±0,77	7,44±2,67	н/д
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	329,1±81,3	308,2±51,8	299,2±52,4	н/д
Кр., мкмоль/л	116,2±8,92	114,4±7,99	112,3±7,87	н/д
СКФ, MDRD мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	52,5±11,7	53,7±8,62	57,9±11,6	н/д
Глюкоза, ммоль/л	5,46±1,82	6,43±2,84	5,79±1,81	н/д
СОЭ, мм/ч	18,4±5,83	20,5±4,75	19,7±6,12	н/д
АЛТ, ед/л	25,8±13,9	19,5±12,9	20,8±9,86	н/д
АСТ, ед/л	31,1±12,7	26,5±8,12	31,0±10,9	н/д

Таблица 4

## Сопутствующая терапия пациентов в ходе исследования

Показатель, n (%)	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	p
Аспирин	30(100)	28(93,3)	28(93,3)	н/д
Диуретики петлевые	21(70)	23(76,7)	20(66,7)	н/д
Диуретики тиазидные	19(63,3)	16(53,3)	18(60)	н/д
Антагонисты альдостерона	16(53,3)	18(60)	17(56,6)	н/д
Сердечные гликозиды	20(66,7)	16(53,3)	18(60)	н/д
Нитраты	11(36,7)	11(36,7)	14(46,7)	н/д
ИАПФ	27(90)	28(93,3)	29(96,7)	н/д
БРА	4(13,3)	2(6,6)	2(6,7)	н/д
Антикоагулянты	6(20)	8(26,7)	7(23,3)	н/д
Статины	7(23,3)	9(30)	10(33,3)	н/д

( $p < 0,001$ ), в III гр. до  $71,8 \pm 2,05$  уд/мин ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий по гр. через 6 мес. не выявлено. Снижение уровня АД в течение исследования было статистически недостоверным во всех гр. наблюдения.

По завершении наблюдения у пациентов были выявлены следующие изменения в лабораторных показателях (таблица 5). Уровень Нв в гр., получавшей небиволол, был достоверно выше, чем в гр., получавших другие  $\beta$ -АБ, при этом уровень Нв в гр. I и II достоверно не различался. Получены достоверные различия по уровню гематокрита (Нт) на фоне приема небиволола и карведилола (Нт в гр. карведилола был ниже). Показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) достоверно различался во всех 3 гр.: самым высоким он был в гр., получавшей карведилол, самым низким в гр., получавшей небиволол. В первой гр. наблюдалось достоверное по сравнению с группами II и III снижение СКФ и увеличение уровня креатинина (Кр.) на фоне терапии.

При изучении динамики лабораторных показателей в гр. метопролола по сравнению с исходными данными достоверных изменений не выявлено. В гр. карведилола достоверно снизился уровень Нт ( $p = 0,017$ ) и наблюдалось снижение СКФ, которое было статистически недостоверным ( $p = 0,06$ ). В гр.

небиволола, по сравнению с исходным достоверно повысился уровень Нв ( $p = 0,028$ ).

У всех пациентов в начале исследования и через 6 мес. изучались показатели ФНО, ИЛ-6, С-реактивного белка (СРБ) и про-МНП. Исходные показатели по гр. достоверно не различались (таблица 6).

По окончании исследования в гр. I и III наблюдалось достоверное снижение уровня ФНО. СРБ и про-МНП достоверно снизились на фоне терапии  $\beta$ -АБ во всех гр.

При сравнении показателей цитокинов между гр. через 6 мес. лечения выявлен достоверно более низкий уровень ФНО в гр., небиволола, по сравнению с гр. метопролола. В отношении ИЛ-6 данные по гр. не отличались. Уровень про-МНП, который является дополнительным маркером тяжести СН и чье определение можно использовать для оценки эффективности проводимой терапии, по окончании исследования отличался во всех гр.: в III гр. (небиволола) он был достоверно ниже гр. I и II ( $p < 0,001$ ), в I гр. (карведилола) – ниже, чем во II (метопролола) ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1).

До начала терапии гр. по ЭхоКГ показателям были сопоставимы (таблица 7). При оценке динамики показателей ЭхоКГ во всех гр. отмечалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ, в гр. I и III также уменьшился конечный диастолический размер

Таблица 5

Лабораторные показатели через 6 мес. наблюдения				
Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	Р между гр. I-II/I-III/II-III
Нв, г/л	106,9±11,5	111,8±8,7	118,2±12,8	0,074/ 0,001/ 0,032
Нт, %	35,1±4,81	37,3±5,62	38,6±4,43	0,114/ 0,005/ 0,330
Лейкоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	5,78±1,29	6,48±1,77	6,76±2,09	0,091/ 0,036/ 0,584
Тромбоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	301,8±47,9	319,8±33,2	270,2±35,1	0,102/ 0,006/ <0,001
Кр., мкмоль/л	119,3±8,45	112,5±7,72	109,2±6,93	0,002/ <0,001/ 0,092
СКФ, MDRD мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	43,5±12,5	55,5±10,2	59,3±11,7	<0,001/ <0,001/ 0,194
Глюкоза, ммоль/л	6,02±1,79	6,03±2,28	5,95±1,68	0,985/ 0,879/ 0,879
СОЭ, мм/ч	26,3±6,21	20,8±5,41	17,1±6,33	0,001/ <0,001/ 0,020
АЛТ, ед/л	25,6±8,43	27,0±9,64	23,9±8,02	0,558/ 0,435/ 0,188
АСТ ед/л	38,3±8,56	34,7±9,33	36,2±7,54	0,131/ 0,326/ 0,503

Таблица 6

Показатели цитокинов и про-МНП			
Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)
ФНО, пг/мл			
Исходно	10,3±2,26	9,81±3,91	10,4±2,84
Через 6 мес.	8,92±2,72*	9,41±1,95	7,95±2,67*
ИЛ-6, пг/мл			
Исходно	5,24±1,37	4,92±1,95	5,02±1,74
Через 6 мес.	4,62±1,45	4,36±1,58	4,54±1,51
СРБ, мг/л			
Исходно	9,32±3,58	8,49±2,51	8,81±2,69
Через 6 мес.	6,81±1,61*	7,02±2,48*	6,14±1,54*
Про-МНП, фпмоль/мл			
Исходно	296,8±33,5	308,5±27,2	306,1±22,4
Через 6 мес.	212,6±30,1*	243,7±25,4*	151,4±28,8*

Примечание: \*- достоверное снижение через 6 мес. по сравнению с исходным.

(КДР). После проведенной терапии ФВ ЛЖ во II гр. была достоверно ниже, чем в I ( $p=0,02$ ) и III ( $p=0,001$ ) гр.

В динамике показателей теста шестиминутной ходьбы (тбмх) после проведенного лечения у всех пациентов наблюдалось достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН): в гр. I с  $263,2\pm41,9$  до  $317,0\pm49,1$  м ( $p<0,001$ ), в гр. II с  $272,6\pm52,4$  до  $346,0\pm36,7$  м ( $p<0,001$ ), в гр. III с  $268,4\pm29,5$  до  $354,1\pm35,8$  м ( $p<0,001$ ). Наибольшее удлинение дистанции тбмх было получено в гр. пациентов, получавших небиволол (гр. III). В гр.

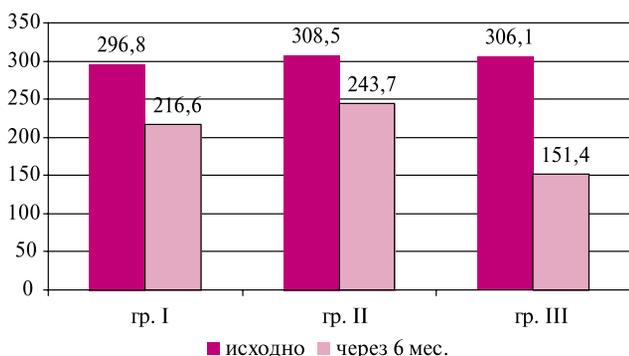


Рис. 1 Динамика про-МНП, фпмоль/мл.

карведилола (группа I) показатели были достоверно ниже, чем в гр. II и III ( $p=0,014$  и  $0,002$  соответственно).

Качество жизни (КЖ) в данном исследовании оценивалось по Миннесотскому опроснику для пациентов с ХСН, пациенты заполняли анкеты до начала лечения и по окончании наблюдения. Опросник содержал 21 переменную, которые отражают основные сферы КЖ, содержат вопросы физического состояния, психического и социально-экономического статуса.

Шесть вариантов ответов оценивались в баллах от 0 до 5, причем лучший вариант ответа соответствовал 0 баллов, а худший – 5 баллам. Окончательный результат опроса оценивался по сумме всех баллов, поэтому идеальному КЖ опрошиваемого пациента соответствовал 0 баллов, самому плохому – 105 баллов.

В гр. пациентов, получавших небиволол (гр. III) в динамике получено достоверное улучшение КЖ по сравнению с другими гр. (рисунок 2).

Через 6 мес. между гр. показатели КЖ различались: в III гр. средний балл опросника был ниже, чем в I –  $39,7\pm4,15$  и  $45,6\pm5,74$ , соответственно ( $p<0,001$ ) и II –  $39,7\pm4,15$  и  $46,2\pm3,76$  ( $p<0,001$ ).

Показатель	Показатели ЭхоКГ		
	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)
ФВЛЖ, %			
– исходно	38,3±6,21	39,5±4,42	40,4±3,61
– через 6 мес.	46,4±4,63	43,8±3,54	48,4±6,20
p	<0,001	<0,001	<0,001
КСР, см			
– исходно	4,42±0,83	4,51±0,64	4,31±0,59
– через 6 мес.	4,11±0,72	4,23±0,91	4,02±0,75
p	0,134	0,178	0,101
КДР, см			
– исходно	5,82±0,45	5,91±0,47	5,86±0,38
– через 6 мес.	5,36±0,62	5,80±0,38	5,24±0,49
p	0,002	0,330	<0,001

Примечание: КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

В течение исследования на фоне терапии β-АБ у пациентов отмечались следующие нежелательные явления: в гр. карведилола — 1 случай гипотонии и 2 случая брадикардии, в гр. метопролола у 2 пациентов была брадикардия, в гр. небиволола — 1 случай развития гипотонии и 1 случай появления АВ блокады первой степени. У пациентов с гипотонией и брадикардией доза препарата была уменьшена, в случае возникновения АВ блокады изменения дозы не потребовалось.

В I гр. за 6 мес. наблюдения было 8 (26,7%) повторных госпитализаций, во II — 11 (36,7%) и в III гр. пациенты были госпитализированы 6 (20,0%) раз. Таким образом, частота повторных госпитализаций была меньшей в гр. небиволола, однако различие недостоверно ( $p > 0,1$ ).

### Обсуждение

В проведенной работе назначение пациентам с ХСН и анемией β-АБ привело к улучшению клинической симптоматики, уменьшению ФК СН и достоверному увеличению ФВ ЛЖ во всех гр. больных. Наибольшее снижение ФК ХСН было достигнуто в гр. пациентов, получавших небиволол. Достоверное улучшение сократительной способности миокарда было получено на фоне приема пациентами карведилола и небиволола.

Пациентам в ходе наблюдения не проводилось специфической терапии анемии, однако в гр. пациентов, получавших небиволол, средний уровень Hb и Ht достоверно увеличился, в гр. карведилола, напротив, наблюдалось снижение этих показателей. Вероятнее всего, это объясняется неселективными свойствами карведилола. Другим объяснением такого результата может служить снижение в гр. карведилола почечной функции (уменьшение СКФ по сравнению с исходной,  $p=0,06$ ). В гр. пациентов, получавших метопролол, гематологические показатели по сравнению с исходными не изменились.

Снижение про-МНП на фоне терапии β-АБ наиболее выраженным было в гр. пациентов,

получавших небиволол, в этой же гр. были достигнуты наилучшие показатели КЖ и ТФН.

Таким образом, при сравнении влияния карведилола, метопролола и небиволола на течение заболевания у пациентов с ХСН и анемией, небиволол показал ряд преимуществ перед другими β-АБ, в т.ч. и по меньшей частоте повторных госпитализаций и смертности пациентов. Улучшение течения анемии на фоне приема небиволола вероятно связано с большей компенсацией СН по сравнению с другими β-АБ.

Полученные данные о небольшом снижении уровня Hb на фоне приема карведилола, соответствуют литературным [5]. Что касается других β-АБ, этот вопрос требует дополнительного изучения. Однако полученные в представленной работе результаты говорят о том, что небиволол может быть рекомендован как препарат выбора у пациентов с ХСН и анемией.

### Заключение

β-АБ в настоящее время являются препаратами для лечения ХСН, эффективность которых доказана многочисленными клиническими исследованиями. Между тем их влияние на развитие и прогрессирование анемии у пациентов с ХСН практически не изучено. Учитывая то, что β-АБ назначаются

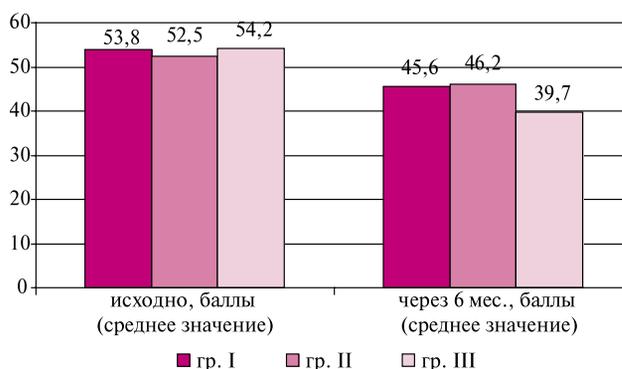


Рис. 2 Динамика показателей КЖ пациентов.

больным с ХСН на неопределенно длительный срок, у пациентов с умеренной анемией при хронических заболеваниях необходим дифференцированный подход к назначению этих препаратов.

Анализируя полученные данные, можно прийти к выводу о предпочтительном назначении кардиоселективных β-АБ. По результатам работы таким препаратом является небиволол.

## Литература

1. Kasatova TB, Shipilov AV Place of beta-blockers in treatment of chronic heart failure. Russian Medical Journal 2008; 4: 227-9. Russian (Касатова Т.Б., Шипилов А.В. Место бета-блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. РМЖ 2008; 4: 227-9).
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (the third revision). Heart Failure 2010; 11(1): 69-160. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Сердц недост 2010; 11(1): 69-160).
3. Preobrazhenskij DV, Sidorenko BA, Pataraja SA, et al. Nebivolol – β-blocker the third generation in treatment of cardiovascular diseases. Russian Medical Journal 2008; 16(5): 277-84. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патаража С.А. и др. Небиволол – β-адреноблокатор третьего поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал 2008; 16(5): 277-84).
4. Orlov VA, Giljarevskij SR, Urusbieva DM et al. Influence of side-effects angiotensin-converting enzyme inhibitors enzymes on tactics of treatment of cardiovascular diseases. Russ J Cardiol 2005; 3: 45-9. Russian (Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М. и др. Влияние побочных эффектов на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал 2005; 3: 45-9).
5. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A. et al. for the COMET Investigators. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. Eur Heart J 2006; 27(12) :1440-6.
6. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. Eur Heart J 2007; 28(1): 166-71.
7. Feldman S, Rachmilewitz A, Izak G, The effect of central nervous system stimulation on erythropoiesis in rats with chronically implanted electrodes. J Lab Clin Medl 1966; 67: 713-25.
8. Lefkowitz R, Gimbird L, Mukherjee C, Caron M The beta-adrenergic receptor and adenylate cyclase. Biochim Biophys Acta 1976; 457: 1-39.
9. Mladenovic J, Adamson JW Adrenergic modulation of erythropoiesis: in vitro studies of colony – forming cells in normal and polycythaemic man. Br J Haematol 1984; 56: 323-32.
10. Przala F, Gross DM, Beckman B, Fisher JW Influence of albuterol on erythropoietin production and erythroid progenitor cell activation. Am J Physiol 1979; 236: H422-6.
11. Gattis WA Metoprolol CR/XL in the treatment of chronic heart failure. Pharmacotherapy 2001; 21(5): 604-13.
12. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993; 342(8885): 1441-6.