

## Небиволол улучшает резерв коронарного кровотока у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией\*

Dogan Erdogan, Hakan Gullu, Mustafa Caliskan, Ozgur Ciftci, Semra Baycan, Aylin Yildirim, Haldun Muderrisoglu

Cardiology Department, Konya Teaching and Medical Research Center, Baskent University, Konya, Turkey

## Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy\*

Dogan Erdogan, Hakan Gullu, Mustafa Caliskan, Ozgur Ciftci, Semra Baycan, Aylin Yildirim, Haldun Muderrisoglu

Cardiology Department, Konya Teaching and Medical Research Centre, Baskent University, Konya, Turkey

---

**Актуальность.** Нарушение резерва коронарного кровотока (РКК) — достоверный предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ИДКМП). Небиволол способен снижать заболеваемость и смертность у больных с сердечной недостаточностью (СН) и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), в т.ч. у пациентов с ИДКМП.

**Цель.** Оценить эффект небиволола на РКК у больных ИДКМП.

**Материал и методы.** У 21 больного — основная группа (ОГ) с клинически стабильным течением ИДКМП (среднее значение фракции выброса ЛЖ 35,7 (6,2)) РКК оценивался исходно и через 1 мес. от начала терапии небивололом (однократный прием препарата в сут.). В контрольную группу (ГК) вошли относительно здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами ОГ. Коронарный кровоток в покое и в условиях гиперемии измерялся при помощи трансторакальной Допплер-эхокардиографии с удвоением частоты принимаемого сигнала (second-harmonic). Никто из участников не страдал сопутствующей системной патологией.

**Результаты.** Через 1 мес. терапии небивололом достоверно уменьшилась частота сердечных сокращений (ЧСС) ( $p < 0,001$ ). Уровень артериального давления (АД) также достоверно снизился ( $p < 0,001$ ). Статистически значимой динамики конечно-диастолического диаметра ЛЖ и ударного объема зарегистрировано не было. В то же время, конечно-систолический диаметр достоверно уменьшился ( $p < 0,05$ ). На фоне приема небиволола сократилась величина двойного произведения (ЧСС•АД) в покое. На увеличение двойного произведения после введения дипиридамола терапия небивололом существенного влияния не оказывала. Небиволол достоверно уменьшал скорость коронарного кровотока в покое ( $p < 0,02$ ), увеличивая ее после введения дипиридамола ( $p < 0,02$ ), что приводило к статистически значимому увеличению РКК 2,02 (0,35) vs 2,61 (0,43); ( $p < 0,001$ ). Небиволол увеличивал показатели РКК на  $\geq 6\%$  у 17 из 21 больного (80,9 %).

**Заключение.** У пациентов с ИДКМП прием небиволола в течение 1 мес. ассоциируется с достоверным увеличением РКК.

**Background:** Impaired coronary flow reserve (CFR) is a significant predictor of poor prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC). Nebivolol reduces mortality and morbidity in patients with heart failure and left ventricular dysfunction, including cases caused by IDC.

**Objective:** To assess the effects of nebivolol on CFR in patients with IDC.

**Methods:** CFR was measured in the main group (MG), including 21 clinically stable patients with IDC (mean (SD) ejection fraction 35,7 (6,2)), at baseline and after 1 month of treatment with nebivolol once daily. A control group (CG) of apparently healthy subjects who were matched for age and sex was used for comparison. Resting and hyperaemic coronary flows were measured using transthoracic second-harmonic Doppler echocardiography. None of the subjects had any systemic disease.

**Results:** After 1 month of treatment, heart rate (HR) was reduced significantly ( $p < 0,001$ ). The blood pressure (BP) was decreased significantly ( $p < 0,001$ ). The left ventricular end-diastolic diameter and stroke volume were not

---

© Коллектив авторов, 2010

[\*Адаптированный перевод из журнала Heart 2007; 93: 319-324. doi: 10.1136/hrt.2006.091751  
Адрес для переписки: Dr D Erdogan, Cardiology Department, Konya Teaching and Medical Research Center, Baskent University, Hoca Cihan Mah. Saray Cad, No. 1, Selcuklu, Konya, Turkey; aydoganer@yahoo.com]

changed significantly, but end-systolic diameter was decreased significantly ( $p < 0,05$ ). Resting rate–pressure product was lower after treatment with nebivolol, but dipyridamole-induced change was not influenced by the treatment. Nebivolol treatment significantly reduced coronary velocities at rest ( $p < 0,02$ ) and also caused a significant increase in coronary velocities after dipyridamole ( $p < 0,02$ ), leading to a greater CFR (2,02 (0,35) vs. 2,61 (0,43);  $p < 0,001$ ). Nebivolol induced an absolute increase of at least 6% in the CFR in 17 of 21 patients (80,9%).

**Conclusions:** In patients with IDC, 1 month of treatment with nebivolol induces a marked increase in CFR.

В ранее выполненных исследованиях было показано, что, несмотря на отсутствие ангиографических изменений эпикардальных коронарных артерий (КА), у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ИДКМП) изменен резерв коронарного кровотока (РКК), вследствие нарушений коронарной микроциркуляции (КМЦ) [1-3]. Уменьшение РКК является маркером неблагоприятного прогноза и независимым предиктором последующих сердечно-сосудистых событий у больных с идиопатической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [4]. Однако механизм развития нарушений РКК при ИДКМП остается недостаточно изученным. В ряде экспериментальных и клинических исследований было продемонстрировано снижение базального и стимулируемого высвобождения эндотелиального оксида азота (NO) в мелких КА при сердечной недостаточности (СН) неишемического генеза [5,6]. Это можно частично объяснить уменьшением экспрессии генов, отвечающих за высвобождение сосудистого эндотелиального NO. Сравнительно недавно было высказано предположение, что снижение базальной биодоступности NO в коронарном кровотоке у человека проявляется в ослаблении вазоконстрикторного действия  $N_G$ -монометил-L-аргинина на коронарный кровоток. Последнее особенно характерно для больных с выраженной дисфункцией ЛЖ [5]. Известно, что длительный прием L-аргинина способен улучшать эндотелиальную функцию (ЭФ) мелких коронарных сосудов у человека [7].

Небиволол является антагонистом  $\beta_1$ -адренорецепторов третьего поколения, характеризующимся высокими кардиоселективностью и липофильностью [8]. Он также оказывает воздействие на механизм “L-аргинин / NO”, вызывая вазодилатацию вследствие усиления высвобождения эндотелиального NO [9]. В недавно выполненных клинических испытаниях были показаны хорошие переносимость и эффективность небиволола в отношении снижения заболеваемости и смертности у больных с СН и дисфункцией ЛЖ, в т.ч. у пациентов с ИДКМП [10]. Тем не менее, механизм, за счет которого небиволол снижает смертность в данной группе больных, остается неясным. Было высказано предположение, что терапия небивололом может способствовать снижению смертности у пациентов с ИДКМП вследствие улучшения РКК. Данное исследование было направлено на изучение эффектов краткосрочной терапии

небивололом на РКК у больных с ИДКМП. РКК оценивался с помощью трансторакальной Допплер-эхокардиографии (ТТДЭхоКГ).

## Материал и методы

**Участники исследования.** В исследование были включены 30 амбулаторных больных ИДКМП — основная группа (ОГ), ранее не получавших  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ). У всех пациентов была выполнена коронарная ангиография (КАГ), продемонстрировавшая отсутствие изменений эпикардальных КА. Диагноз ИДКМП выставляли на основании показателей фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)  $\leq 45\%$  по данным ЭхоКГ и КАГ, а также и конечно-диастолического диаметра (КДД) ЛЖ  $> 55$  мм и/или конечно-систолического диаметра (КСД) ЛЖ  $> 45$  мм по данным ЭхоКГ. У всех участников длительность ИДКМП составляла не менее 6 мес. До включения в исследование все больные принимали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — рамиприл и петлевой диуретик (Д) — фуросемид на протяжении не менее 6 мес., на фоне чего была достигнута стабилизация клинического течения основного заболевания. Прием других сердечно-сосудистых препаратов, таких как антагонисты рецепторов ангиотензина II и сердечные гликозиды, не допускался. У всех больных отсутствовали признаки декомпенсации СН, при I-III функциональном классе (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) и нормальном синусовом ритме.

Пациенты не участвовали в исследовании при наличии одного или нескольких критериев исключения: артериальная гипертония (АГ) в анамнезе либо при клиническом обследовании: систолическое артериальное давление (САД)  $> 160$  мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $> 100$  мм рт.ст.; патология сердечных клапанов либо врожденные пороки сердца; несинусовый ритм сердца; атриовентрикулярная блокада 2 или 3 степени (ст.); сахарный диабет; инфаркт миокарда в анамнезе; гипо- или гипертиреоз; гипертрофическая КМП; хроническая обструктивная болезнь легких либо легочное сердце; системные заболевания, такие как коллагенозы и феохромоцитомы; беременность; выраженная хроническая почечная недостаточность (креатинин сыворотки  $> 159$   $\mu\text{моль/л}$ ); онкологические заболевания, способные существенно сократить срок наблюдения. Злоупотребляющие алкоголем и курящие пациенты также исключались из исследования.

**Группа контроля (ГК).** В ГК вошли 15 лиц, которым КАГ была выполнена по клиническим показаниям. У всех участников из ГК отсутствовали ангиографические признаки стеноза КА, и ФВЛЖ  $> 55\%$ . Использовались те же критерии исключения, что и в ОГ. Ни один из участников ГК не получал сердечно-сосудистые препараты. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации по проведению биомедицинских исследований у человека. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, и у всех участ-

Таблица 1

Демографические характеристики и факторы риска атеросклероза у участников исследования

	ОГ (n=21)	ГК (n=15)	Величина p
Клинические характеристики			
Возраст (лет)	55,9 (9,6)	55,8 (3,8)	ns
Мужчины/Женщины (%)	14/7 (66,3/33,3)	10/5 (66,3/33,3)	ns
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,5 (4,2)	27,7 (3,4)	ns
Исходные гемодинамические параметры			
САД (мм рт.ст.)	125,1 (13,8)	122,2 (11,2)	ns
ДАД (мм рт.ст.)	79,3 (8,9)	76,1 (6,4)	ns
ЧСС (уд/мин)	74,0 (15,0)	70,1 (9,4)	ns
Гематологические и биохимические параметры			
ОХС (ммоль/л)	4,64 (1,04)	5,37 (0,72)	<0,01
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,17 (0,19)	1,26 (0,26)	<0,05
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,87 (0,73)	3,30 (0,65)	<0,01
ТГ (ммоль/л)	1,53 (0,57)	1,62 (0,69)	ns (0,09)
Нб (г/дл)	14,29 (1,01)	14,32 (3,21)	ns
ВчСРБ (мг/л)	4,80 (2,93)	2,30 (1,53)	<0,01
Глюкоза (ммоль/л)	5,20 (0,47)	5,16 (0,40)	ns
Принимаемые препараты			
ИАПФ (рамиприл)	100 % (21/21)	-	
Д (фуросемид)	100 % (21/21)	-	

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности; Нб — гемоглобин; ns — статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 2

Эхокардиографические и биохимические характеристики участников исследования

	ОГ (n=21)	ГК (n=15)	Величина p
КДО ЛЖ (мл)	212,8 (72,2)	90,5 (12,6)	<0,001
КСО ЛЖ (мл)	137,4 (52,7)	30,4 (5,5)	<0,001
УО (мл)	75,4 (25,7)	60,1 (8,7)	<0,01
ФВ (%)	35,7 (6,2)	67,1 (2,2)	<0,001
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	147,6 (30,2)	82,6 (14,1)	<0,001
Пиковая скорость митральной волны E (см/с)	71,1 (27,2)	71,1 (13,3)	ns
Пиковая скорость митральной волны A (см/с)	65,8 (24,4)	64,8 (12,9)	ns
Отношение E/A	1,5 (1,4)	1,1 (0,2)	<0,05
Время замедления митрального пика E (мс)	206,1 (78,9)	193,4 (14,7)	ns
ВИВР (мс)	108,8 (22,4)	86,7 (11,6)	<0,01
ЧСС в покое (уд/мин)	76,8 (16,1)	74,3 (10,0)	ns
САД в покое (мм рт.ст.)	126,3 (13,2)	121,6 (11,3)	ns
ДАД в покое (мм рт.ст.)	77,3 (9,5)	75,7 (6,4)	ns
ДП в покое (уд/мин □ мм рт. ст. □ 103)	9,23 (1,88)	9,98 (3,66)	ns
ЧСС после введения дипиридамола (уд/мин)	91,4 (16,8)	89,4 (20,8)	ns
САД после введения дипиридамола (мм рт. ст.)	121,4 (12,8)	116,5 (8,8)	ns
ДАД после введения дипиридамола (мм рт. ст.)	77,2 (6,4)	70,4 (7,0)	<0,05
ДП после введения дипиридамола (уд/мин □ мм рт. ст. □ 103)	11,00 (2,12)	12,31 (4,7)	ns
Исходная ПДСК (см/с)	27,4 (8,5)	22,3 (4,3)	<0,05
ПДСК в условиях гиперемии (см/с)	53,7 (11,9)	63,2 (11,3)	<0,01

Примечание: значения представлены в виде средних величин (стандартных отклонений); ns — статистически значимых различий не выявлено.

ников в ОГ и ГК было получено письменное информированное согласие.

#### Дизайн исследования и титрование дозы препарата.

Дизайн исследования был открытым. После исходной оценки РКК с помощью ТТДЭхоКГ, пациенты начинали прием небиволола. При условии хорошей переносимости препарата, начальная доза (1,25 мг/сут. однократно) еже-

недельно увеличивалась в течение последующих 2 нед — до 2,5 и 5 мг/сут., соответственно (максимальная доза 5 мг/сут.). Титрование дозы осуществлялось под контролем субъективной и объективной клинической симптоматики, оцениваемой еженедельно. Максимальной дозы препарата удалось достичь у всех пациентов. Через 1 мес. после достижения целевой дозы либо оптимизации тера-

Сравнение эхокардиографических и гемодинамических параметров до и после терапии небивололом.

	До лечения	После лечения	Величина p
КДО ЛЖ (мл)	212,8 (72,2)	199,7 (53,9)	ns
КСО ЛЖ (мл)	137,4 (52,7)	120,8 (43,9)	<0,05
УО (мл)	75,4 (25,8)	78,9 (22,7)	ns
ФВ ЛЖ (%)	35,7 (6,2)	40,6 (7,5)	<0,01
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	147,6 (30,2)	140,8 (29,5)	ns
Пиковая скорость митральной волны E (см/с)	71,0 (27,2)	69,6 (23,6)	ns
Пиковая скорость митральной волны A (см/с)	65,8 (24,4)	65,0 (21,3)	ns
Отношение E/A	1,5 (1,4)	1,3 (1,0)	ns
Время замедления митрального пика E (мс)	206,1 (78,9)	193,7 (67,2)	ns
ВИВР (мс)	108,8 (22,4)	123,5 (30,4)	<0,05
ЧСС в покое (уд/мин)	76,8 (16,1)	63,0 (11,8)	<0,01
САД в покое (мм рт.ст.)	126,3 (13,2)	118,8 (9,7)	<0,001
ДАД в покое (мм рт.ст.)	77,3 (9,5)	72,0 (7,9)	<0,001
ДП в покое (уд/мин • мм рт. ст. • 103)	9,23 (1,88)	7,49 (1,47)	<0,001
ЧСС после введения дилпиридамола (уд/мин)	91,4 (16,8)	84,8 (12,4)	<0,05
САД после введения дилпиридамола (мм рт. ст.)	121,4 (12,8)	118,2 (11,2)	ns
ДАД после введения дилпиридамола (мм рт. ст.)	77,2 (6,4)	71,9 (6,8)	<0,01
ДП после введения дилпиридамола (уд/мин • мм рт. ст. • 103)	11,00 (2,12)	10,03 (1,69)	ns
Исходная ПДСК (см/с)	27,4 (8,5)	23,1 (3,8)	<0,05
ПДСК в условиях гиперемии (см/с)	53,7 (11,9)	60,1 (11,9)	<0,05

Примечание: значения представлены в виде средних величин (стандартных отклонений); ns — статистически значимых различий не выявлено.

пии небивололом, выполняли ЭхоКГ, для оценки РКК и других показателей (через ~ 6 ч после приема очередной дозы небиволола). За время наблюдения 2 пациента были госпитализированы вследствие декомпенсации СН; был зарегистрирован один случай внебольничной внезапной смерти (ВС); у 2 больных развилась фибрилляция предсердий (ФП); 4 пациента отказались от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, после исключения этих 9 больных, в анализ вошли данные 21 пациента. Все ЭхоКГ исследования выполнялись одним и тем же специалистом, которому были неизвестны клинические данные пациентов.

**Эхокардиографическое исследование.** Все ЭхоКГ исследования выполнялись с использованием системы Acuson Sequoia C256, оборудованной 3V2c широкополосным датчиком, удваивающим принимаемый сигнал (second-harmonic) (Acuson, Mountain View, California, USA). ЭхоКГ в М-режиме, двухмерная ЭхоКГ и последующая ДЭхоКГ выполнялись в боковой декубитальной проекции. ЭхоКГ изображения записывались на видеопленку формата VHS. В парастернальной длинноосевой позиции измерялись диастолическая и систолическая толщина межжелудочковой перегородки (МЖП д, с), толщина задней стенки (ТЗСЛЖ), КДД и КСД ЛЖ. Все измерения выполнялись с использованием изображений, полученных в М-режиме. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО) ЛЖ и ФВ рассчитывались по формуле Симпсона (biplane Simpson formula).

При выполнении импульсной доплерографии контрольный объем помещался на уровне смыкания створок митрального клапана. Пиковая скорость раннего диастолического наполнения (Е), пиковая скорость позднего диастолического наполнения (А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (ВИВР) и время замедления пика Е измерялись при трансмитральной Допплер-визуализации.

**Измерение РКК.** Исследование проводили в левой латеральной позиции, через не менее 12 ч от последнего приема пищи. ТТДЭхоКГ у всех участников выполнялась с помощью системы Acuson Sequoia C256, с датчиком высокого разрешения и способностью удвоения принимаемого сигнала (5V2c). Дистальный отдел левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) визуализировался в модифицированной двухкамерной позиции, при перемещении датчика из апикальной двухкамерной позиции в верхне-медиальном направлении, для максимального соответствия расположению межжелудочковой борозды. Коронарный кровоток в дистальном отделе ЛПНА оценивался с помощью цветного Допплер-картирования эпикардального участка передней стенки, при скорости сигнала 8,9-24,0 см/с. Интенсивность усиления цветного Допплер-изображения (color gain) модифицировалась для получения оптимальной визуализации. Акустическое окно располагалось по среднеключичной линии, в 4-5-ом межреберьях, при положении пациента в левой латеральной декубитальной позиции [11]. ЛЖ визуализировался в длинноосевой поперечной проекции, при последующем латеральном отклонении ультразвукового луча. После этого проводилась оценка коронарного кровотока в среднем и дистальном отделе ЛПНА, с помощью цветного Допплер-картирования. У всех участников также выполнялось Допплер-исследование ЛПНА на фоне внутривенной (в/в) инфузии дилпиридамола (0,56 мг/кг в течение 4 мин). Мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиографических (ЭКГ) параметров у всех участников выполнялся исходно, во время инфузии дилпиридамола и в восстановительном периоде. ЭхоКГ изображения записывались на видеопленку формата VHS.

Результаты ЭхоКГ анализировали 2 опытных специалиста, которым были не известны клинические данные пациентов. При наложении контрольного объема на цветовой сигнал, спектральная ДЭхоКГ ЛПНА продемон-

трировала типичную двухфазную картину, с большим систолическим и меньшим диастолическим компонентом (рисунок 1). Пиковые диастолические скорости коронарного кровотока измерялись исходно и после введения дипиридамола, с расчетом среднего значения на основании трех максимальных Допплер-сигналов для каждого отдельного измерения. РКК рассчитывался как отношение гиперемической и исходной пиковых диастолических скоростей кровотока. Значения РКК  $\geq 2,0$  принимали за норму [12]. Измерение РКК было выполнено у всех участников. Для оценки воспроизводимости значений РКК измерения были выполнены повторно, спустя 2 сут, у 8 участников из ГК. Коэффициент корреляции для повторных измерений РКК (intraobserver, intraclass correlation) составлял 0,885.

**Статистический анализ.** Анализ данных был выполнен с помощью статистического пакета SPSS (версия 9.0). Данные представлены в виде “средняя величина (стандартное отклонение)”. Сравнение показателей между ОГ и ГК выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения показателей до и после лечения применялся t-критерий для парных выборок. Различия считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Исходные характеристики пациентов

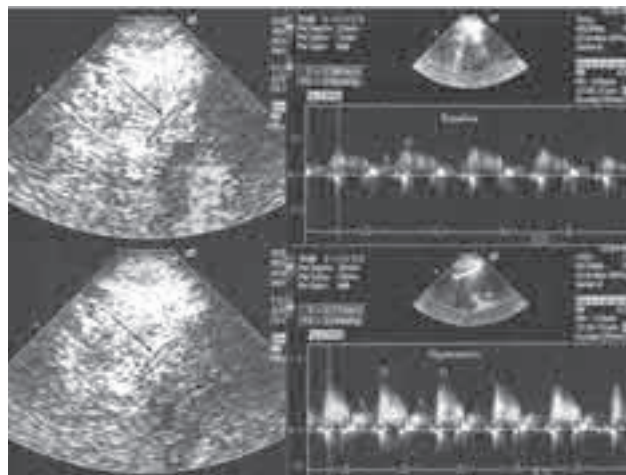
В таблице 1 представлены исходные клинические и демографические характеристики пациентов ОГ и участников из ГК. Обе группы (гр) были сопоставимы по возрастному-половому составу, значениям индекса массы тела (ИМТ), уровням САД и ДАД, триглицеридов (ТГ) и глюкозы. В то же время, между гр имелись статистически значимые различия уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).

### Исходные гемодинамические и ЭхоКГ параметры в ОГ и ГК

Значения КДО, КСО и ударного объемов (УО) ЛЖ были достоверно выше в ОГ (таблица 1). Среднее значение (стандартное отклонение) ФВЛЖ составляло 35,5 (6,4) % в ОГ и 67,1 (2,2) % в ГК ( $p < 0,001$ ). Как отражение диастолической дисфункции ЛЖ, отношение Е/А составляло 1,5 (1,4) у больных ОГ vs 1,1 (0,2) у лиц из ГК ( $p < 0,01$ ); ВИВР достигало 108,8 (22,4) мс vs 86,7 (11,6) мс, соответственно ( $p < 0,01$ ); время замедления митрального пика Е составляло 206,1 (78,9) мс vs 193,4 (14,7) мс, соответственно ( $p < 0,05$ ). В ОГ по сравнению с ГК исходная пиковая диастолическая скорость кровотока (ПДСК) была достоверно выше (27,4 (8,5) см/с vs 22,3 (4,3) см/с;  $p < 0,05$ ), а гиперемическая ПДСК — достоверно ниже (53,7 (11,9) см/с vs 63,2 (11,3) см/с, соответственно;  $p < 0,05$ ) (таблица 2). Таким образом, РКК был достоверно ниже в ОГ, чем в ГК: 2,02 (0,35) vs 2,79 (0,53), соответственно ( $p < 0,001$ ; рисунок 2).

### Динамика гемодинамических и ЭхоКГ параметров на фоне терапии небивололом

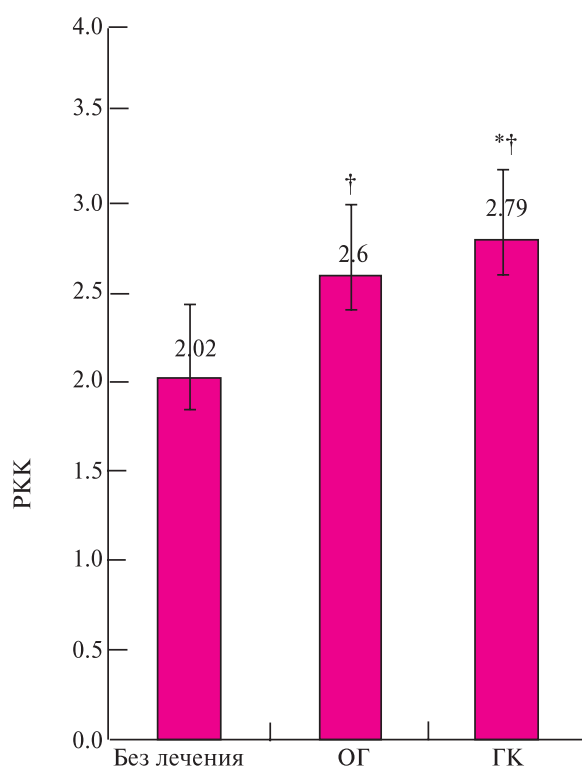
Протокол исследования был полностью выполнен у 21 из 30 пациентов с ИДКМП. В таблице 3 обобщены



Примечание: LV — ЛЖ; S — С; D — Д; Baseline — исходно; Hyperaemic — гиперемия.

Рис. 1 Средний и дистальный отделы ЛПНА при цветной ТТДЭхоКГ (указано стрелками); спектральный Допплер-анализ коронарного кровотока в среднем и дистальном отделах ЛПНА. С — систола; Д — диастола.

изменения гемодинамических и ЭхоКГ параметров в ОГ на фоне терапии небивололом. КСО ЛЖ достоверно уменьшился, со 137,4 (52,7) мл до 120,8 (43,9) мл ( $p = 0,03$ ). ФВЛЖ достоверно увеличилась (с 35,7 (6,2) % до 40,6 (7,5) %;  $p = 0,005$ ), при статистически недостоверном снижении индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ (таблица 3). Как отражение диастолической функции ЛЖ ВИВР ЛЖ достоверно изменилось;



Примечание: \*  $p < 0,05$  для сравнения с показателями после терапии небивололом.

†  $p < 0,001$  для сравнения с показателями без лечения.

Рис. 2 РКК до и после терапии небивололом.

в то же время отсутствовали статистически значимые изменения скоростей митральных волн E и A, отношения E/A и времени замедления митрального пика E. Уровни САД, ДАД и ЧСС в покое достоверно снизились ( $p < 0,001$ ). Соответственно, величина двойного произведения (ДП) (ЧСС  $\cdot$  АД) в покое также достоверно уменьшилась ( $p < 0,001$ ) на фоне лечения небивололом (таблица 3). Терапия небивололом ассоциировалась с достоверным снижением ДАД ( $p < 0,01$ ) и небольшим снижением ЧСС после введения дипиридамола. В то же время, небиволол не влиял на показатели САД и ДП после инфузии дипиридамола.

#### **Динамика показателей коронарного кровотока и РКК на фоне терапии небивололом**

Проба с дипиридамолом, как исходно, так и после курса лечения небивололом, не сопровождалась выраженными побочными эффектами. Измерение коронарного кровотока было выполнено у всех пациентов ОГ и лиц из ГК. Через 1 мес. лечения небивололом пиковая диастолическая скорость кровотока (ПДСК) в покое достоверно уменьшилась (с 27,4 (8,5) см/с до 23,1 (3,8) см/с;  $p = 0,02$ ), а гиперемическая ПДСК достоверно увеличилась (с 53,7 (11,9) см/с до 60,1 (11,9) см/с;  $p = 0,02$ ). Таким образом, терапия небивололом ассоциировалась со статистически значимым улучшением РКК у 21 пациента ОГ: до лечения 2,02 (0,35), после лечения 2,61 (0,43);  $p < 0,001$  (рисунок 2).

Индивидуальная вариабельность РКК считалась биологически значимой, если значения выходили за пределы допустимого интервала для повторных измерений: от -6 % до +5 %, на основании повторных измерений у 8 пациентов. Увеличение РКК  $> 6$  % на фоне приема небиволола отмечалось у 17 из 21 пациента (80,9 %). Снижение РКК наблюдалось лишь у 1 больного (9,9 %), и у 3 пациентов увеличение РКК не превышало 6 %.

#### **Обсуждение**

Данное исследование продемонстрировало, что у пациентов со стабильным клиническим течением ИДКМП на фоне приема ИАПФ и петлевого Д, ранее не принимавших  $\beta$ -АБ и не страдающих системной патологией, имеет место нарушение РКК. Было показано, что прием небиволола в течение 1 мес. увеличивает РКК, по-видимому, за счет улучшения КМЦ.

Доказано, что РКК, определяемый неинвазивно при ТТДЭхоКГ, является надежным маркером состояния КМЦ [13]. Более того, значения РКК, определяемые при ТТДЭхоКГ, тесно коррелируют со значениями РКК, полученными при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [14]. По данным ранее выполненных исследований, частота успешного измерения коронарного кровотока в среднем либо дистальном отделе ЛПНА при ТТДЭхоКГ достигает 98-100 % [13,14]. В настоящем исследовании этот показатель составил 100 %. Поскольку сокращение сердца в систолу нарушает ход Допплер-сигнала и затрудняет процесс измерения, оценивали лишь диастолический пиковый

компонент коронарного кровотока. Нарушение РКК, которое может приводить к ишемии миокарда, прогрессированию дисфункции ЛЖ, застойной СН [15] и увеличению риска смертности [4], было описано у пациентов с ИДКМП даже при отсутствии ангиографических признаков окклюзии эпикардиальных КА [1]. Снижение РКК у пациентов с ИДКМП не может быть объяснено исключительно гемодинамическими нарушениями, такими как дисфункция ЛЖ и повышение диастолического давления в ЛЖ [2,16]. Оно также обусловлено функциональными и/или структурными нарушениями КМЦ, в частности, изменениями коронарного перфузионного давления, целостности просвета сосудов и вазомоторной регуляции эпикардиальных проводящих сосудов [15].

В миокарде, по сравнению с другими сосудистыми бассейнами, регуляция кровотока преимущественно зависит от потребности в кислороде [17].  $\beta$ -блокада уменьшает потребление кислорода миокардом, что может сопровождаться уменьшением коронарного кровотока [18]. Связанное с  $\beta$ -блокадой ослабление реакции ЧСС на нагрузку может оказывать благоприятное влияние на диастолическую перфузию миокарда в условиях гиперемии [19]. Не так давно было продемонстрировано улучшение РКК у больных ИДКМП при краткой и долгосрочной терапии карведилолом [19]. Это улучшение может способствовать нормализации функции ЛЖ.

Было показано, что небиволол благоприятно влияет на функцию эндотелия, несмотря на то, что максимальное высвобождение NO из микрососудистых эндотелиоцитов сопоставимо при лечении небивололом и карведилолом [20, 21]. Небиволол обладает вазодилатирующим эффектом, увеличивает высвобождение эндотелиального NO, за счет влияния на механизм "L-аргинин / NO", и уменьшает периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) [9]. Небиволол не только усиливает высвобождение NO, но и подавляет синтез эндотелина-1 [22]. Повышенная концентрация циркулирующего эндотелина-1 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных ИДКМП и нарушением функции сердца, а также с повышением ОПСС [23]. Несмотря на то, что благоприятные эффекты небиволола на функцию сердца у больных с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, в т.ч. при ИДКМП, были известны на протяжении  $> 10$  лет, лишь в одном исследовании было продемонстрировано улучшение РКК под действием небиволола [17].

Таким образом, терапия небивололом на протяжении 1 мес. улучшает РКК у пациентов с ИДКМП, но без коронарной болезни сердца. Это улучшение обусловлено как увеличением скорости кровотока в условиях гиперемии, так и уменьшением скорости кровотока в покое. Оно также ассоциируется со снижением постнагрузки и ОПСС.

Конфликт интересов: Отсутствует.

## Литература

1. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, et al. Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1993; 125: 93-8.
2. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, et al. Vasodilatory capacity of coronary resistance vessels in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1994; 127: 376-81.
3. Cannon RO 3rd, Cunnion RE, Parrillo JE, et al. Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy and chest pain. *JACC* 1987; 10: 1190-200.
4. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 186-93.
5. Mohri M, Egashira K, Tagawa T, et al. Basal release of nitric oxide is decreased in the coronary circulation in patients with heart failure. *Hypertension* 1997; 30(1 Pt 1): 50-6.
6. Smith CJ, Sun D, Hoegler C, et al. Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure. *Circ Res* 1996; 78: 58-64.
7. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123-8.
8. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective beta1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22: 155-68.
9. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, et al. Nebivolol: a selective beta (1)-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide* 2002; 7: 75-82.
10. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta blocker (neбиволол) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *JACC* 1993; 21: 1094-100.
11. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Coronary flow reserve in white-coat hypertension. *Heart* 2006; 92: 1109-12.
12. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, et al. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999; 99: 771-8.
13. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *JACC* 1998; 32: 1251-9.
14. Saraste M, Koskenvuo J, Knuuti J, et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin Physiol* 2001; 21: 114-22.
15. Van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, et al. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC* 2000; 35: 19-28.
16. Nitenberg A, Foulst JM, Blanchet F, et al. Multifactorial determinants of reduced coronary flow reserve after dipyridamole in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 748-54.
17. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens* 2004; 22: 2201-8.
18. Rossen JD, Winniford MD. Effect of increases in heart rate and arterial pressure on coronary flow reserve in humans. *JACC* 1993; 21: 343-8.
19. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, et al. Early recovery of impaired coronary flow reserve by carvedilol therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a serial transthoracic Doppler echocardiographic study. *JACC* 2005; 45: 318-9.
20. Vysoulis GP, Marinakis AG, Aznaouridis KA, et al. The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic state: effects of smoking. *Am J Hypertens* 2004; 17: 582-9.
21. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation betablockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107: 2747-52.
22. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, et al. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: S401-3.
23. Mundhenke M, Schwartzkopff B, Kosterling M, et al. Endogenous plasma endothelin concentrations and coronary circulation in patients with mild dilated cardiomyopathy. *Heart* 1999; 81: 278-84.

Поступила 15/06-2010