

Оценка клинической эффективности включения небиволола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов

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

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Clinical efficacy of nebivolol and metoprolol in complex treatment of patients with coronary heart disease and II-III functional class chronic heart failure

A.G. Evdokimova, A.E. Radzevich, O.I. Tereshchenko, E.V. Kovalenko

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность применения небиволола и метопролола тартрата в составе комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 110 больных ИБС с ХСН II-III функциональных классов (ФК) по NYHA и фракцией выброса (ФВ) <45%, в возрасте 47-79 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы. Больные I группы (n=38) получали небиволол в дозе от 2,5 до 5 мг/сут в дополнение к комплексной терапии, больные II группы (n=36) назначали метопролола тартрат в дозе 50-100 мг/сут дополнительно к базовой терапии, больные III группы (n=36) получали традиционную терапию ХСН. Длительность наблюдения — 4 месяца. Оценивались: клиническая эффективность, толерантность к физической нагрузке (ТФН), качество жизни (КЖ), количество и продолжительность эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ), структурно-функциональные и гемодинамические параметры левого желудочка (ЛЖ), реологические свойства крови, показатели агрегации тромбоцитов и липидного спектра.

Результаты. На начальном этапе лечения гемодинамически значимые снижения глобальной сократимости миокарда ЛЖ отсутствовали. Через 4 месяца комплексной терапии во всех группах отмечалось улучшение клинического состояния пациентов, увеличение ТФН, уменьшение количества и продолжительности эпизодов ББИМ, улучшение основных показателей центральной гемодинамики и параметров ремоделирования миокарда ЛЖ, исходно нарушенных составляющих липидного спектра, реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза. Величина положительных перемен была более выражена в группе небиволола.

Заключение. Влияние небиволола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН сопоставимо с действием метопролола, он повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние, КЖ, увеличивая ТФН; уменьшает количество и продолжительность эпизодов ББИМ; замедляет процессы ремоделирования миокарда ЛЖ, позитивно влияет на липидный спектр, тромбоцитарный гемостаз и реологические свойства крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гемодинамика, ремоделирование, небиволол, метопролол.

Aim. To investigate clinical efficacy of nebivolol and metoprolol in the complex treatment of patients with coronary heart disease (CHD) and II-III functional class chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study involved 110 patients with CHD and CHF, functional class II-III, by NYHA classification. All participants, aged 47-79 years, had ejection fraction <45%. The patients were divided into three groups. Group I (n=38) received nebivolol (2.5-5 mg/d) plus standard therapy; Group II (n=36) — metoprolol tartrate (50-100 mg/d) plus standard therapy; Group III (n=36) — only standard therapy. During 4-month follow-up, the following parameters were assessed: clinical efficacy, physical stress tolerance (PST), quality of life (QoL), number and duration of silent myocardial ischemia episodes (SMIE), left ventricular (LV) structural, functional

and hemodynamic parameters, blood rheology, platelet aggregation, and lipid profile.

Results. At baseline, no significant decrease of LV total contractility was observed. Four month later, in all treatment groups PST increased, number and duration of SMIE reduced, patients' condition, central hemodynamics and LV remodeling parameters improved, as well as lipid profile, blood rheology and platelet hemostasis. Positive dynamics was greater in nebivolol group.

Conclusion. In complex treatment of patients with CHD and CHF, nebivolol acts similar to metoprolol. Nebivolol increased treatment efficacy, increased PST, reduced number and duration of SMIE, prevented LVH progression, improved clinical status, QoL, lipid profile, platelet hemostasis, blood rheology.

Key words: Coronary heart disease, chronic heart failure, hemodynamics, remodeling, nebivolol, metoprolol.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира [1-4]. Распространенность ХСН, согласно различным эпидемиологическим исследованиям, колеблется в пределах 0,2%-4% [5-7], а в России по результатам исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных Хронической сердечной недостаточностью в реальной практике) — 5,5% [8].

Наиболее частой причиной развития ХСН, согласно результатам многоцентрового исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), а также российского исследования ЭПОХА-ХСН, является ишемическая болезнь сердца (ИБС), доля которой составляет 60-68% [8,9].

Смертность среди больных с тяжелой СН превышает 50% в год [5,6,10], причем выживаемость больных ХСН неишемической этиологии на 2-15% лучше, чем у пациентов с ИБС [1-3].

В настоящее время β -адреноблокаторы занимают важное место в комплексной терапии ХСН, улучшая качество жизни (КЖ) больных и снижая смертность [11-13].

Однако, доказана эффективность и безопасность только некоторых представителей этой группы [14-17]. Метопролола тартрат одним из первых оказал благоприятное влияние на течение ХСН [18-23].

Учитывая ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе многих заболеваний, в т.ч. ИБС и ХСН [24-27], использование небиволола, нового высокоселективного β -адреноблокатора, обладающего прямым эффектом на сосудистый эндотелий, является перспективным [28-30].

В настоящее время продолжается поиск оптимального β -адреноблокатора для лечения данной категории больных.

В представленном исследовании оценивали эффективность включения небиволола в комплексную терапию больных с ХСН и сравнивали его действенность с хорошо изученным

препаратом — метопролола тартратом.

Цель исследования — комплексное изучение клинической эффективности небиволола и метопролола тартрата в составе комбинированной терапии — каптоприл, диуретики, сердечные гликозиды и нитраты при необходимости, их влияние на КЖ, показатели безболевого ишемии миокарда (ББИМ), гемодинамики, ремоделирования и локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), на тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови и липидный спектр у больных ИБС с ХСН II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Материал и методы

Обследованы 110 больных (78 мужчин и 32 женщины) с ХСН II-III ФК в возрасте от 47 до 79 лет (средний возраст $64,2 \pm 1,7$).

Причиной развития ХСН у всех больных явилась ИБС. Для наблюдения отобраны пациенты с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 45\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

На первом этапе в стационарных условиях стабилизировалось клиническое состояние больного: стабильно положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и появлялась возможность эффективной пероральной терапии. После стабилизации пациенты методом слепой рандомизации распределялись в три группы.

Больным I группы ($n=38$) назначали небиволол в дозе от 2,5 до 5,0 мг в сутки (в среднем $3,8 \pm 1,1$ мг/сут.) в дополнение к комплексной терапии диуретиками, сердечными гликозидами и каптоприлом в дозе 12,5-25 мг/сут. (в среднем $17,6 \pm 1,9$ мг/сут.). Сердечные гликозиды назначались 9 больным (23,7%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии (МА). Стенокардия II-III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов была диагностирована у 17 (44,7%) больных.

Больным II группы ($n=36$) на фоне базовой терапии диуретиками и каптоприлом в дозе от 12,5 до 37,5 мг/сут. (в среднем $20,6 \pm 3,1$ мг/сут.), назначали метопролол в дозе от 50 до 100 мг/сут. (в среднем $53,5 \pm 4,3$ мг/сут.). Дигоксин назначали 9 больным (25,0%) с тахисистолической формой МА. Стенокардию II-III ФК имели 15 (41,5%) пациентов.

Больные III группы сравнения ($n=36$) получали традиционную терапию ХСН, включая диуретики, сердечные гликозиды и каптоприл в дозе 12,5-75,0 мг/сут. (в среднем $37,8 \pm 4,6$ мг/сут.). Сердечные гликозиды использовались у

13 больных (36,1%) с тахисистолической формой МА. У 15 больных (41,6%) диагностирована стенокардия II-III ФК.

Больные из групп наблюдения исходно по основным клиническим характеристикам не отличались между собой, что позволило сравнивать их в дальнейшем.

В работе использованы небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия) в таблетках по 5 мг и метопролол (Корвитол®, той же фирмы в таблетках по 50 мг. Выбор дозы препаратов осуществляли методом титрования. Небиволол назначался в условиях стационара с начальной дозы 2,5 мг, а у 17 больных из-за склонности к гипотонии — с 1,25 мг, под тщательным контролем клинического состояния пациента, с учетом величины артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и суточного диуреза. Начальная доза метопролола составила 6,25 мг/сут. Целевыми служили дозы 5 мг/сут. для небиволола и 50-100 мг/сут. для метопролола. Период наблюдения составил 4 месяца.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики симптоматики ХСН, по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Мареева, и ФК ХСН (NYHA).

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. КЖ пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ).

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

Для анализа эпизодов ББИМ использовались результаты суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) с применением портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08с после точки J продолжительностью не менее 1 мин [31].

Тромбоцитарный гемостаз изучали методом Борна в модификации В.Г. Лычева.

Для определения реологических свойств крови, плазмы

использовали вискозиметр ротационного типа АКР-2.

Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ «STATISTICA 5.1» (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

На начальном этапе лечения методом медленного титрования дозы препаратов не было выявлено гемодинамически значимого снижения глобальной сократимости миокарда ЛЖ.

Через 4 месяца наблюдения на фоне использованных схем терапии отмечалась положительная динамика клинического состояния больных, которая привела к уменьшению количества пациентов с III ФК, увеличению числа больных со II ФК. К концу периода наблюдения появились больные с I ФК. Прогрессирование СН отмечено лишь в третьей группе (рисунок 1).

Динамика клинического состояния по ШОКС, тяжести ХСН, ТФН и среднего балла КЖ по MLHFQ представлены в таблице 1.

Благоприятные изменения клинического состояния больных способствовали достоверному снижению среднего значения ФК во всех группах, причем различия в динамике показателя между группой небиволола и группой каптоприла была достоверной. Значимо, положительно улучшилась балльная оценка по ШОКС.

КЖ достоверно улучшилось только в первых двух группах. На фоне 4-месячной терапии во всех группах наблюдения возросла ТФН, что привело к достоверному увеличению дистан-

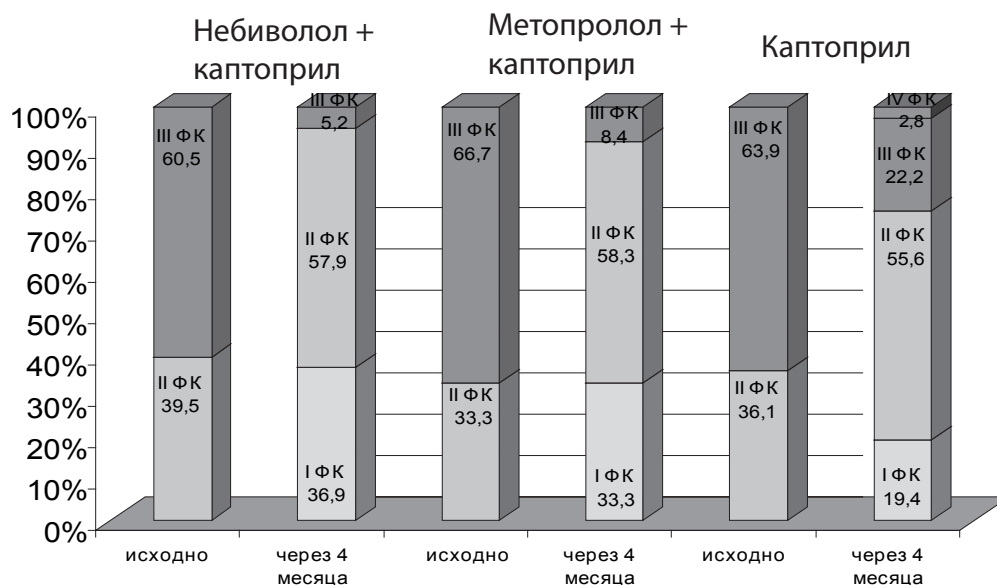


Рис. 1 Динамика структуры ФК больных групп наблюдения

Таблица 1

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

Показатель	I группа (n=38)		II группа (n=36)		III группа (n=36)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
Средний балл (по ШОКС)	9,6 $\pm$ 0,43	4,8 $\pm$ 0,31***	10,0 $\pm$ 0,8	5,3 $\pm$ 0,74***	9,8 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 0,83**
ФК ХСН (по NYHA)	2,6 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,11***#	2,7 $\pm$ 0,16	1,8 $\pm$ 0,3**	2,6 $\pm$ 0,11	2,1 $\pm$ 0,15**
Средний бал (по MLHFQ)	56,7 $\pm$ 7,2	34,1 $\pm$ 5,4**	56,4 $\pm$ 6,9	37,7 $\pm$ 6,3*	57,1 $\pm$ 7,0	39,8 $\pm$ 7,5
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	331 $\pm$ 45	485 $\pm$ 38**	329 $\pm$ 42	465 $\pm$ 41*	334 $\pm$ 39	458 $\pm$ 37*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ — достоверность изменений относительно исходных значений; # - $p < 0,05$ — достоверность различий между указанной и III группой.

ции в пробе с 6-минутной ходьбой.

Исходно стенокардия диагностирована у 47(42,7%) больных. Необходимость в приеме дополнительно сублингвального нитроглицерина отмечена у 36 пациентов (33,0%). Изменение частоты ангинозных приступов, потребности в сублингвальном нитроглицерине через 4 месяца лечения больных ИБС с ХСН II-III ФК представлено в таблице 2.

Через 4 месяца наблюдения количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина существенно сократились в I группе и статистически достоверно отличались от динамики показателей в III группе.

По данным СМ ЭКГ эпизоды ББИМ исходно зарегистрированы у 66 (60%) больных. К завершению этапа наблюдения на фоне дополнительного приема небиволола и метопролола достоверно и выражено уменьшились количество и продолжительность эпизодов ББИМ. Изменение показателей в группе каптоприла осталось несущественным (таблица 3).

Через 4 месяца лечения положительные изменения основных гемодинамических параметров зафиксированы во всех группах наблю-

дения (таблица 4).

К концу периода наблюдения произошло значимое урежение ЧСС в первых двух группах, однако среднее значение показателя осталось в пределах нормосистолии. Достоверно снизились систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) во всех группах, сохраняя средние цифры АД в пределах нормы, что особенно важно у больных с ХСН, склонных к гипотонии.

Во всех группах имела место положительная динамика основных гемодинамических параметров. Однако необходимо отметить различную степень положительных сдвигов при использовании разных схем терапии. ФВ как интегральный показатель систолической функции ЛЖ увеличилась на фоне приема небиволола и метопролола в составе комплексной терапии на 22,8% и 17,7% соответственно ($p < 0,01$), а в третьей группе ФВ выросла лишь на 12,1% ($p < 0,01$).

Комплексная терапия привела к улучшению параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ (таблица 5).

Миокардиальный стресс (МС), будучи количественным показателем реальной нагрузки на миокард, к концу наблюдения

Таблица 2

Изменение частоты ангинозных приступов, потребности в сублингвальном нитроглицерине через 4 месяца лечения больных ИБС с ХСН II-III ФК ($M \pm m$)

Показатель	I группа		II группа		III группа	
	Исходно	Через 4 м.	Исходно	Через 4 м.	Исходно	Через 4 м.
Количество приступов стенокардии в неделю	5,9 $\pm$ 1,1 (n=17)	2,4 $\pm$ 0,8**	6,1 $\pm$ 0,9 (n=15)	3,8 $\pm$ 0,4*	6,2 $\pm$ 0,7 (n=15)	5,1 $\pm$ 0,4 (n=15)
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	7,7 $\pm$ 1,4 (n=13)	3,6 $\pm$ 0,7**	8,9 $\pm$ 2,5 (n=12)	5,4 $\pm$ 1,13 (n=12)	8,1 $\pm$ 2,1 (n=11)	6,8 $\pm$ 1,3 (n=11)

Примечание: * - $p < 0,05$ — достоверность изменений относительно исходных значений; # - $p < 0,05$ — достоверность различий между указанной и III группой.

Таблица 3

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

Показатель			1 группа (n=24)		2 группа (n=19)		3 группа (n=23)	
			Исходно	Через 4 м.	Исходно	Через 4 м.	Исходно	Через 4 м.
Общая длительность эпизодов ББИМ, мин			22,3 $\pm$ 2,6	8,1 $\pm$ 2,9***	21,7 $\pm$ 4,9	9,4 $\pm$ 2,3***	23,1 $\pm$ 3,3	18,9 $\pm$ 2,5
Число эпизодов ББИМ, эпизодов/24ч			6,9 $\pm$ 2,7	2,71 $\pm$ 0,7***	6,4 $\pm$ 2,3	3,1 $\pm$ 1,2**	7,1 $\pm$ 1,4	5,8 $\pm$ 1,3

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ — достоверность изменений относительно исходных значений; # - $p < 0,05$ — достоверность различий между указанной и III группой.

высокодостоверно снизился в систолу и в диастолу в I, II, III группах на 24,6% vs 23,2%; 21,4% vs 21,7%; 20,2% vs 19,8% соответственно. Достоверный прирост индекса относительной толщины (ИОТ) стенок через 4 месяца отмечался только в I группе и составил 12,5%, что отражает сокращение дилатации полости ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) и индекс ММ ЛЖ (ИММ) в большей степени уменьшились в первых двух группах на 15,0% vs 15,4% ($p < 0,05$); 12,8% vs 13,9% ($p > 0,05$) соответственно, нежели в третьей группе — на 8,4% vs 9,2% ($p > 0,05$).

Положительная динамика исследуемых показателей связана со способностью небиволола, метопролола и каптоприла тормозить процессы патологического ремоделирования миокарда ЛЖ. Эффект препаратов осуществляется посредством снижения нагрузки на миокард (пред- и постнагрузки) и благодаря «миокардиальной» разгрузке при подавлении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем.

Включение небиволола в состав комплексной терапии ведет к более существенному

уменьшению систолической дисфункции и дилатации полости ЛЖ.

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

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

Функциональное состояние тромбоцитов, реологические свойства крови и изменение этих показателей на фоне различных видов терапии исследовались у 71 больного с ХСН II-III ФК.

К концу периода наблюдения во всех группах произошло достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов. Уменьшение спонтанной и индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) — 2 мкМ, агрегации тромбоцитов составило в I группе 49,0% и

Таблица 4

Изменение показателей гемодинамики у больных ИБС с ХСН II-III Ф через 4 месяца лечения ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n=38)		II группа (n=36)		III группа (n=36)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ЧСС (уд./мин.)	91,2 $\pm$ 2,71	70,2 $\pm$ 1,27***	89,0 $\pm$ 1,76	71,2 $\pm$ 1,97***	89,0 $\pm$ 3,0	84,4 $\pm$ 2,1
САД (мм рт.ст.)	132,4 $\pm$ 3,3	118,9 $\pm$ 1,72**	131,0 $\pm$ 3,18	118,0 $\pm$ 1,86**	135,8 $\pm$ 3,4	123,1 $\pm$ 3,2**
ДАД (мм рт.ст.)	88,6 $\pm$ 2,7	79,2 $\pm$ 1,21**	91,2 $\pm$ 5,2	81,3 $\pm$ 2,0*	83,0 $\pm$ 1,9	75,4 $\pm$ 1,6**
КДО (мл)	235,7 $\pm$ 12,48	189,5 $\pm$ 10,68**	221,8 $\pm$ 16,08	192,2 $\pm$ 11,24	240,9 $\pm$ 13,4	211,2 $\pm$ 16,7*
ИКДО (мл/м ²)	119,4 $\pm$ 8,03	97,8 $\pm$ 5,1*	113,4 $\pm$ 7,14	97,6 $\pm$ 5,6	122,4 $\pm$ 8,0	108,8 $\pm$ 10,2*
КСО (мл)	143,3 $\pm$ 9,9	99,4 $\pm$ 6,5**	132,7 $\pm$ 14,5	100,4 $\pm$ 6,76*	152,3 $\pm$ 9,6	124,6 $\pm$ 11,0*
ИКСО (мл/м ²)	76,0 $\pm$ 5,64	55,1 $\pm$ 3,65**	73,2 $\pm$ 4,9	55,9 $\pm$ 3,4*	81,0 $\pm$ 5,5	66,1 $\pm$ 4,5*
УО (мл)	78,9 $\pm$ 6,8	89,9 $\pm$ 2,3*	83,2 $\pm$ 7,92	91,3 $\pm$ 4,95	81,6 $\pm$ 4,9	87,8 $\pm$ 6,6
ФВ (%)	38,5 $\pm$ 0,88	47,3 $\pm$ 3,48**	40,6 $\pm$ 0,8	47,8 $\pm$ 1,16**	37,1 $\pm$ 1,1	41,6 $\pm$ 1,7**

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ — достоверность изменений относительно исходных значений; # - $p < 0,05$ — достоверность различий между указанной и III группой; КДО — конечный диастолический объем, ИКДО — индексированный КДО, КСО — конечный диастолический объем, ИКСО — индексированный КСО, УО — ударный объем.

Таблица 5

Изменение показателей ремоделирования у больных с ХСН II-III через 4 месяца лечения ($M \pm m$)

Показатели	1 группа (n=38)		2 группа (n=36)		3 группа (n=36)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ИОТ (ед.)	0,32±0,01	0,36±0,01**	0,34±0,01	0,38±0,02	0,32±0,015	0,345±0,011
ММ ЛЖ (г)	268,45±18,3	228,2±11,8*	233,9±13,5	204,0±10,3	242,6±14,4	222,3±12,4
ИММ ЛЖ (г/м ²)	137,6±8,9	116,4±6,28*	122,5±6,2	105,5±5,3	128,9±8,7	115,7±6,0
МС (г/см ²)	диас.	230,17±12,0	176,75±6,2**	218,75±9,6	171,2±5,5**	227,95±12,9
	сист.	209,1±8,7	157,66±4,2**	196,6±7,5	153,9±4,1**	204,9±6,2
						163,5±4,9**

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

27,9%, во II группе 33,2% и 22,6%, в III группе 25,8% и 18,0% соответственно. Результаты изменений агрегационной активности тромбоцитов представлены в таблице 7.

Более выраженный положительный эффект от применения небиволола связан с дополнительным антиагрегационным действием высвобождаемого оксида азота (NO) [32].

Через 4 месяца лечения во всех группах наблюдения отмечалась благоприятная динамика реологических свойств крови. У пациентов I, II, III групп к окончанию исследования достоверно уменьшилась вязкость крови при скоростях сдвига 200 об.с., 100 об.с. и 20 об.с. на 15,7%, 15,9% и 12,4%; 12,4%, 11,6% и 11,5%; 12,0%, 10,9% и 13,5% соответственно, не достигнув нормальных показателей. Во всех группах значимо снизился индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ). Индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) достоверно увеличился только в I группе на 4,7% ($p < 0,01$).

Изменения реологических свойств крови в группах наблюдения можно связать как с улучшением параметров центральной гемо-

динамики, увеличением скорости кровотока, так и со снижением агрегации эритроцитов, а у пациентов, лечившихся небивололом, кроме того, с улучшением вязкоэластических свойств мембран эритроцитов.

Известно, что β -адреноблокаторы и диуретики снижают чувствительность организма к инсулину и усугубляют дислипидемию (ДЛП) [33]. Это особенно актуально у больных с ХСН, которые вынуждены регулярно применять диуретики. Однако исследования последних лет показали, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и новые β -адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом либо не влияют, либо улучшают липидный профиль [34]. Поэтому особенно интересно было проанализировать изменение показателей липидного спектра на фоне применения различных видов лечения.

Обследованы 70 больных ИБС с ХСН II-III ФК с исходно нарушенным липидным профилем крови.

Через 4 месяца под влиянием небиволола достоверно понизился общий холестерин

Таблица 6

Изменение ИАС у больных ИБС с ХСН II-III ФК через 4 месяца комплексной терапии ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n=341)		II группа (n=232)		III группа (n=224)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ИАС	1,84±0,09	1,57±0,08**	1,82±0,08	1,57±0,06*	1,83±0,1	1,65±0,07*

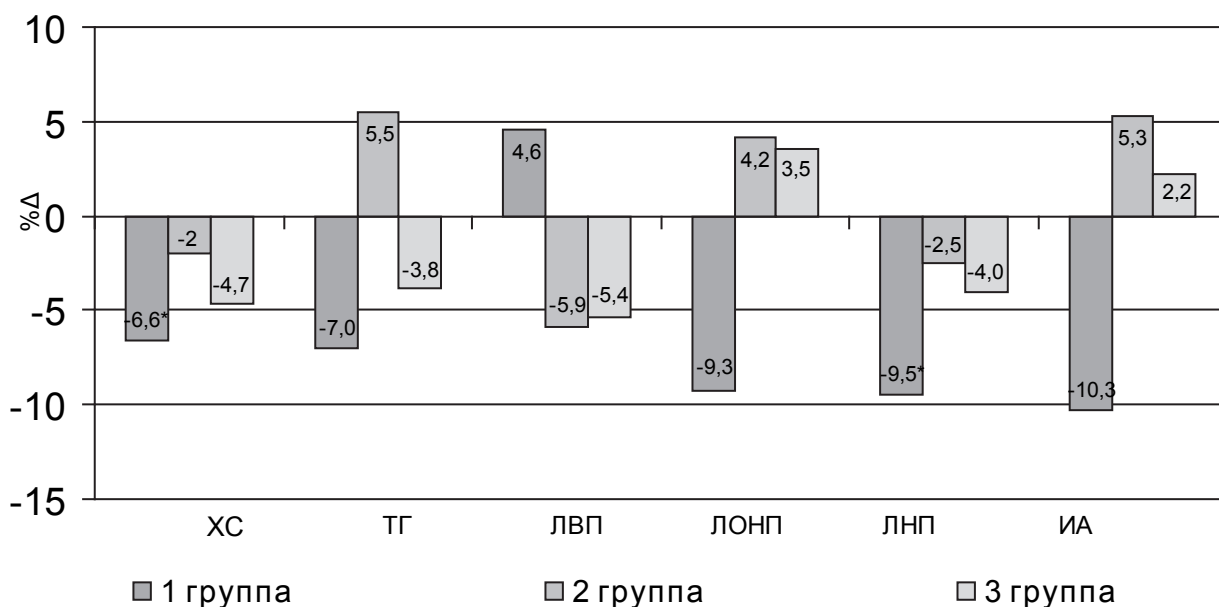
Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ — достоверность изменений относительно исходных значений, n — количество сегментов.

Таблица 7

Изменение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС с ХСН II-III ФК через 4 месяца комплексной терапии ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n=32)		II группа (n=19)		III группа (n=20)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
Спонтанная агрегация (%)	17,6±1,7	8,9±0,9***#	19,7±6,5	13,2±2,9*	20,6±3,1	15,3±2,4*
Агрегация, индуцированная АДФ (2 мкМ) (%)	85,4±2,5	61,6±1,9***	86,4±2,9	66,1±1,8***	91,8±2,0	75,3±2,0*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ — достоверность изменений относительно исходных значений; # - $p < 0,05$ — достоверность различий между указанной и III группой.



Примечание: % Δ — изменение показателя в %, ТГ — триглицериды, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ИА — индекс атерогенности.

Рис. 2 Изменение показателей липидного спектра крови у больных ИБС с ХСН II-III ФК на фоне различных схем терапии.

(ОХС) на 6,6% и атерогенная фракция липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 9,5%. Положительные изменения других показателей липидного спектра не достигли уровня статистической значимости.

Во II группе и при применении только комплексной терапии отмечались как позитивные, так и негативные изменения липидного профиля, они оказались недостоверны.

Таким образом, наиболее положительные изменения липидного спектра крови отмечаются в группе небиволола. Подобное влияние небиволола на ДЛП связано с его способностью стимулировать синтез NO — мощного вазопротектора, обладающего антиоксидантной активностью. Известно, что NO ингибирует высвобождение пептидных митогенов из тромбоцитов и за счет повышения циклического гуанозиммонофосфата (цГМФ) тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [24,35].

Динамика показателей липидного спектра крови у больных ИБС с ХСН II-III ФК на

фоне различных схем терапии представлена на рисунке 2.

Заключение

Таким образом, включение небиволола и метопролола в состав комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК является эффективным и безопасным.

Влияние небиволола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК на клиническое состояние, КЖ, количество и продолжительность эпизодов ББИМ, показатели гемодинамики, структурно-функционального состояния, локальной сократимости миокарда ЛЖ сопоставимо с действием метопролола.

Небиволол не оказывает негативного влияния на исходно нарушенные показатели липидного профиля.

Небиволол, в отличие от метопролола, имеет меньше ступеней титрования дозы и назначается один раз в сутки, что важно в условиях повседневной практики.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения. РМЖ 2000; 15-16: 622-6.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса. Сердеч недостат 2002; 2: 57-8.
3. Cowie MR, Wood DA, Coast AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J 1999; 20: 421-8.
4. Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S. Heart Failure in the 1990s: Evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. JACC 1993; 22(Suppl A): 3A-5.

5. Mc Murray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
6. Международное руководство по сердечной недостаточности. Под ред. С. Дж. Болла, Р.В.Ф. Кемпбелла, Г.С. Френсиса. Москва «Медиа сфера» 1998; 96с.
7. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? *Сердеч недостат* 2003; 1: 9-11.
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН. *Сердеч недостат* 2003; 3: 116-20.
9. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al. Natural History and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *JACC* 1993; 22(Suppl A): 14-9A.
10. Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. *Am Heart J* 1993; 126: 1042-7.
11. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 39-52.
12. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. *Consil med* 1999; 3: 109-48.
13. Dargie H. β -blockers in heart failure. *Lancet* 2003; 362: 2-3.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Eng J Med* 1996; 334: 1349-55.
15. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia - New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349(9049): 375-80.
16. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
17. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
18. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
19. Englemeyer RS, O'Connell JB, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-46.
20. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, et al. A randomized trial of low-dose beta-blockage therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 471-5.
21. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. 3-year follow-up of patients randomised in the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Lancet* 1998; 351: 1180-1.
22. Di Lenarda A, De Maria R, A.Gavazzi, et al. Long-term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1998; 79: 337-44.
23. Herlitz J, Dellborg M, Karlson BW, et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 127-35.
24. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы. *Сердеч недостат* 2002; 1: 22-4.
25. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердеч недостат* 2003; 1: 22.
26. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vase Med* 2000; 5: 49-53.
27. Martin J. Learning from vascular remodeling. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: (Suppl.1): 33-6.
28. McLay JS, Irvine N, McDevitt DG, et al. Clinical pharmacology of Nebivolol. *Drug Invest* 1991; Suppl 1: 31-2.
29. Janssen PAJ. Nebivolol — a new form of cardiovascular therapy? *Drug Invest* 1991; 3(Suppl. 1): 1-2.
30. Satoh K, Takeda S, Kaneta S, et al. Effects of nebivolol on ischemia-induced metabolic changes in dog hearts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(Suppl. 4): 615-21.
31. Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение. *Сердце* 2002; 6: 276-82.
32. Kader KN, Akella R, Ziats NP, et al. eNOS overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. *Tissue Eng* 2000; 6(Suppl. 3): 24151.
33. Pollare T, Lithell HO, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double-blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-7.
34. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
35. Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, Newby AC. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 580-94.

Поступила 09/12-2004