

Дизайн и предварительные результаты украинского кооперативного исследования НЕБОСВОД (НЕБиволол в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующими ОбСтруктивными заболеваниями Органов Дыхания)

Л.Г. Воронков, Т.А. Перцева, А.М. Василенко, В.И. Волков, В.К. Серкова, Л.Б. Стасюк
От имени коллектива исследователей НЕБОСВОД

Внедрение бета-адреноблокаторов (ББ) в практику лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) является одним из ключевых стандартных подходов в лечении данного синдрома. В ныне действующих рекомендациях указывается на необходимость обязательного (кроме случаев противопоказаний и непереносимости) назначения всем больным с ХСН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40%, уже получающим ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) либо блокатор рецепторов ангиотензина (БРА), одного из четырех ББ с доказанным благоприятным влиянием на клинический прогноз этой категории пациентов – бисопролола, карведилола, метопролола CR/XL либо небиволола [1]. Несмотря на очевидную клиническую пользу от реализации данного подхода (снижение смертности от сердечно-сосудистых причин, уменьшение потребности в госпитализациях пациентов), назначаемость ББ при ХСН до настоящего времени в реальной практике остается более низкой, чем ИАПФ, составляя, по различным данным, 50-67% [2-4]. Основной причиной такого положения, по мнению экспертов, является нежелание многих врачей инициировать терапию ББ из-за опасения их побочных эффектов либо переоценки противопоказаний к их назначению – в первую очередь у больных преклонного возраста и у пациентов с сопутствующим клиническим диагнозом хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) [5, 6]. Наличие диагноза бронхиальной астмы остается абсолютным противопоказанием к назначению ББ, а ХОЗЛ таковым не является, на что указывается в действующих рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению СН (2008). В данном документе подчеркивается удовлетворительная

переносимость ББ многими пациентами с ХСН и сопутствующим ХОЗЛ при условии осторожного титрования их дозы, а также оговаривается оправданность использования у данной клинической категории кардиоселективных ББ [1]. Известно, что среди всех представителей класса ББ наибольшая β_1 -селективность присуща небивололу [7]. С учетом этого обстоятельства, а также существующих клинических сведений об отсутствии усугубления бронхообструкции на фоне назначения данного препарата [8, 9] последний а priori выглядит наиболее предпочтительным среди других ББ для назначения пациентам с сочетанием ХСН и ХОЗЛ.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась оценка клинико-гемодинамической эффективности и переносимости небиволола у пациентов с ХСН, страдающих сопутствующим ХОЗЛ.

Клиническая характеристика пациентов и методы их обследования

В исследование вошли 46 больных с клиническими проявлениями ХСН, соответствующими II-III функциональному классу (ФК) по NYHA с ФВ ЛЖ <45%, которые на момент включения в протокол не имели признаков задержки жидкости в организме и принимали ИАПФ и БРА не менее чем в течение предшествующего первого месяца. У всех пациентов диагностировали ХОЗЛ легкой либо средней степени тяжести согласно критериям GOLD и приказу № 128 МОЗ Украины [10].

Возраст обследованных варьировал от 43 до 74 лет (в среднем 59,9±8,8), давность симптомов ХСН колебалась от 3 месяцев до 5 лет. Другие клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1, из которой видно, что среди них преобладали мужчины, а также лица с ишемической болезнью

сердца (ИБС) (в 3/4 случаев в сочетании с артериальной гипертензией – АГ) и с синусовым ритмом сердца. Изолированная АГ как причина ХСН имела место в 11% случаев (табл. 1). Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе имели 23 (50%) обследованных пациента, сопутствующий сахарный диабет II типа был у 3 (6,5%) пациентов. В качестве базисной терапии ИАПФ либо БРА принимали все пациенты, диуретики – половина из них, нитраты – около 40%, ацетилсалициловую кислоту – более 80%, варфарин – 11% (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Число Пациентов	% от общего числа
Мужчины	40	86,9
Женщины	6	13,1
ИБС	41	89,1
в т.ч. с АГ	30	65,2
в т.ч. после ИМ	23	50
АГ	5	10,9
ФП / синусовый ритм	9/37	19,6/80,4
II ФК	17	37
III ФК	29	63
Базисная терапия		
ИАПФ	43	94,3
БРА	2	4,3
Диуретик	23	50
Спиронолактон	10	21,7
Нитраты	18	39,1
Ацетилсалициловая кислота	38	82,6
Варфарин	5	10,9
Примечание: ФП – фибрилляция предсердий.		

В исследование не включали лиц моложе 40 и старше 70 лет, I и IV ФК по NYHA, с любой иной, кроме ИБС и/или АГ, причиной ХСН, с наличием клиничко-лабораторных данных о текущем обострении ХОЗЛ, с пневмонией, любым инфекционным заболеванием, бронхиальной астмой, злокачественными новообразованиями, хронической болезнью почек, выраженной печеночной дисфункцией, тяжелой АГ (систолическое артериальное давление (АД) >180 мм рт. ст. и/или >110 мм рт. ст.), тяжелой легочной гипертензией (расчетное систолическое давление в легочной артерии более 60 мм рт. ст., артериальной гипотензией (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), беременностью, пациентов, принимающих антагонисты кальция, β-адреноблокаторы,

любые ББ, с перенесенным ИМ давностью менее 3 мес, нестабильной стенокардией, тромбоэмболией легочной артерии давностью менее 6 мес, транзиторной ишемической атакой или мозговым инсультом давностью менее 6 мес, проявлениями двигательной недостаточности любого генеза (препятствующими проведению нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой), а также лиц, участвующих в любом другом клиническом исследовании.

Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Методы обследования пациентов включали общеклиническое обследование, рутинную ЭКГ, лабораторные анализы, предусмотренные стандартным клиническим протоколом ведения больных с ХСН, ультразвуковое исследование сердца по стандартному протоколу [11], тест с 6-минутной ходьбой [12] и исследование функции внешнего дыхания [13].

Клинический протокол

После оценки соответствия пациента критериям включения /невключения в исследование выполняли базисное обследование, включавшее названные выше инструментальные методы, после чего назначали небиволол (Небилет компании Berlin-Chemie Menarini) начиная с дозы 1,25 мг 1 раз в сутки, которую в дальнейшем ступенчато повышали каждые 2 недели, имея в виду в качестве целевой суточной дозу препарата 10 мг (табл. 2). В случае невозможности достижения таковой дальнейшую поддерживающую терапию осуществляли максимальной переносимой суточной дозой препарата. В конце 12-й недели наблюдения пациентам проводили контрольное обследование в объеме, аналогичном базисному. Клиническую, электрокардиографическую и спирометрическую (регистрация показателей функции внешнего дыхания – объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ), пиковая и максимальные скорости выдоха) оценку переносимости препарата проводили на каждом визите, а по лабораторным показателям – в конце 12-й недели наблюдения (табл. 2).

Статистический анализ результатов

Для описания количественных признаков использовали среднее значение признака (M) и ошибку среднего (m). Проверка гипотез о расхождении в группах показателей проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия определялись как достоверные при p<0,05. Для оценки корреляционных связей количественных показателей использовались методы ранговой корреляции Спирмена.

Таблиця 2. Схема ведення пацієнта в дослідженні НЕБОСВОД

Мероприяття/етапи наблюдення	1-я нед	2-3-я нед	Визит 1	4-5-я нед	Визит 2	6-7-я нед	Визит 3	8-9-я нед	Визит 4	10-11-я нед	Визит 5	11-14-я нед	14-я нед (Визит 6)
Общеклиническое обследование	+												+
Лабораторные анализы	+												+
ЭКГ	+												+
ЭхоКГ	+												+
6-минутный тест	+												+
Функция внешнего дыхания	+		+		+		+		+		+		+
Суточная доза небиволола		1,25 мг		2,5 мг		5 мг		7,5 мг		10 мг		Прием поддерж. дозы препарата	
Оценка переносимости			+		+		+		+		+		+

Результаты и их обсуждение

Средняя поддерживающая суточная доза небиволола составила 7,3±0,47 мг (колебания – от 1,25 до 10 мг/сут). Целевой дозы 10 мг/сут удалось достигнуть у 13 (37%) больных, дозы 7,5 мг – у 3 (6,5%), 5,0 мг – у 12 (26,1%), 2,5 мг – у 4 (8,7%). Доза 1,25 мг/сут оказалась максимально переносимой у 10 (21,7%) испытуемых. После периода клинического титрования средняя продолжительность лечения максимально переносимой дозой препарата составила 5,2±0,3 недели.

К концу 12-недельной терапии наблюдали улучшение систолической функции ЛЖ в виде достоверного повышения его ФВ, что сопровождалось тенденцией (не достигшей, однако, статистической достоверности) к уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ (табл. 3). Анализ индивидуальной динамики ФВ показал, что к концу наблюдения ее величина возросла у 36 (78%) из 46 пациентов (рис.). Из таблицы 3 также видно, что к концу срока наблюдения отчетливо улучшилась переносимость пациентами физической нагрузки, о чем свидетельствовало достоверное, на 18%, возрастание дистанции 6-минутной ходьбы. Вышеизложенные благоприятные сдвиги наблюдались на фоне существенного снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 3).

Анализ показателей функции внешнего дыхания не обнаружил динамики ни ОФВ₁, ни ОФВ₁/ФЖЕЛ за период контролируемого приема препарата (табл. 3). В качестве косвенного доказательства отсутствия значимого влияния небиволола на состояние бронхиальной проходимости у обследованных нами больных можно рассматривать отсутствие достоверной корреляционной связи между поддерживающей дозой небиволола и величиной ОФВ₁ на последнем этапе наблюдения пациентов то есть в конце его 12-недельного контролируемого приема ($r=0,09$, $p=0,24$). За время приема препарата не отмечено ни одного случая усугубления клинического течения ХОЗЛ, равно как и случаев прогрессирования СН, развития атриовентрикулярных блокад, похолодания конечностей либо перемежающейся хромоты. Основными причинами прекращения титрования препарата явились уменьшение ЧСС <55 в мин (в 17,4% случаев), снижение систолического АД менее 90 мм рт. ст. (15,6%), головная боль (6,5%).

Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о способности небиволола улучшать при длительном приеме исходно нарушенную систолическую функцию ЛЖ совпадают с данными авторов, ранее исследовавших эффективность этого препарата у пациентов с ХСН без сопутствующего

Таблиця 3. ЧСС, ФВ и индекс массы миокарда ЛЖ, дистанция 6-минутной ходьбы, показатели спирометрии у пациентов с ХСН и сопутствующей ХОЗЛ до (1) и после (2) 3-месячного приема небиволола (M ± m)

Этапы исследования	ЧСС, за 1 мин	ФВ ЛЖ, %	ИММ, г/м ²	Дистанция ходьбы за 6 мин, м	ОФВ ₁ , % от должной	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %
1	79,8±1,5	41,4±3,9	177,7±7,6	242,4±11,2	67,5±16,1	66,2±10,4
2	63,7±1,2	44,3±5,0	167,0±7,1	286,1±14,5	66,4±15,1	64,9±10,6
p	<0,001	0,003	0,154	0,015	0,80	0,67

Примечание: ИММ – индекс массы миокарда.

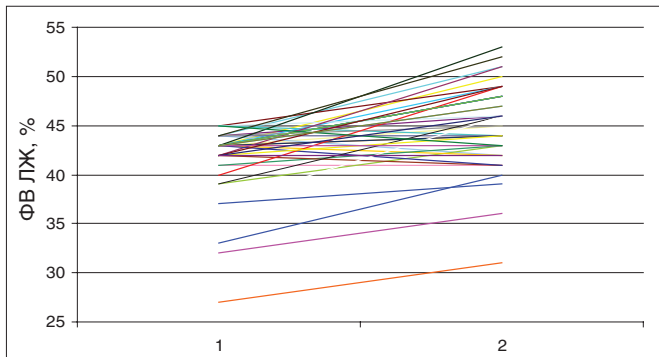


Рис. Индивидуальная динамика величины ФВ ЛЖ у больных с ХСН на фоне приема небиволола

ХОЗЛ [14, 15]. Наряду с этим в выполненной нами работе получены результаты, свидетельствующие об отсутствии ухудшения бронхиальной проводимости на фоне длительного приема небиволола пациентами с ХОЗЛ, получающими данный препарат в связи с сопутствующей ХСН. Улучшение результатов 6-минутного теста, являющегося интегральным показателем физического состояния пациентов как с ХСН [16], так и с ХОЗЛ [17] представляется дополнительным объективным доказательством отсутствия негативного влияния небиволола на клиническое течение ХОЗЛ у наблюдавшихся нами больных.

Отсутствие клинически значимых побочных явлений на фоне лечения поддерживающей дозой препарата вполне согласуется с данными ранее выполненных исследований о высоком уровне безопасности терапии небивололом пациентов с АГ и с ХСН [18, 19] и, очевидно, обусловлено его высокой β_1 -селективностью и периферическими вазодилаторными свойствами [20].

Выводы

1. Присоединение небиволола к базисной терапии больных с гемодинамически стабильной (II-III ФК по NYHA) ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и сопутствующим ХОЗЛ I-II степени и дальнейший его прием в течение 3 мес сопровождается достоверным возрастанием ФВ ЛЖ и дистанции 6-минутной ходьбы.

2. Длительный прием небиволола пациентами с ХСН, сочетающейся с ХОЗЛ I-II степени, в поддерживающей суточной дозе 7,3+0,43 мг не сопровождается ухудшением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ), чему сопутствует отсутствие значимой корреляционной зависимости между поддерживающей суточной дозой небиволола и величиной показателя ОФВ₁, отражающего выраженность бронхообструктивных нарушений.

3. Основными причинами прекращения у вышеуказанной категории пациентов титрования дозы небиволола раньше достижения ее целевого уровня (10 мг/сут) является снижение ЧСС менее 55 в минуту, и/или систолического АД менее 90 мм рт. ст. На фоне приема препарата не отмечены случаи усугубления клинических проявлений ХОЗЛ либо СН, а также появления клинических признаков ухудшения периферического кровотока.

Список клинических центров и участников исследования НЕБОСВОД

1. Кафедра внутренней медицины №1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Д.м.н., профессор **В.К. Серкова** – руководитель

Д.м.н., доцент **Н.Ю. Осовская** – ответственный исполнитель

2. Кафедра факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии

Д.м.н., профессор **Т.А. Перцева** – руководитель

К.м.н., доцент **Е.Ю. Гашинова** – ответственный исполнитель

3. Инфарктное отделение ОККД г. Ивано-Франковска

Зав. отд. **Л.Б. Стасюк** – руководитель

Врач-ординатор **О.В. Стасюк** – ответственный исполнитель

4. Отдел сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

Д.м.н., профессор **Л.Г. Воронков** – руководитель

К.м.н., научный сотрудник **И.А. Шкурат** – ответственный исполнитель

5. Кафедра терапии и семейной медицины факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии, г. Кривой Рог

Д.м.н., профессор **А.М. Василенко** –

руководитель

К.м.н., доцент **В.И. Фесенко**, к.м.н., ассистент

С.А. Шейко, к.м.н., доцент **В.А. Потабашный** – ответственные исполнители

6. Отдел ИБС и атеросклероза ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой» НАМН Украины, г. Харьков

Д.м.н., профессор **В.И. Волков** – руководитель

К.м.н., старший научный сотрудник **В.И. Строна** – ответственный исполнитель

Координаторы исследования

Д.м.н., профессор **Л.Г. Воронков**

Д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины **Т.А. Перцева**

Література

1. ECS Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Authors/Task Force Member S: K. Diocckstein, A. Cohen-Solal, G. Filipatos et al. / *Europ. J. Heart Failure.*-2008. – Vol. 10. – P. 933-989.
2. Воронков Л.Г., Рогущька О.М., Семененко О.І. Як ми діагностуємо та лікуємо серцеву недостатність? Аналіз результатів опитування практичних лікарів з 16 міст України // *Укр. кардіол. журнал.* – № 1. -2007. – С. 7-13.
3. Lainscak M., Cleland J.G.F., Lensen M.J. et al. International variations in the treatment and co-morbidity of left ventricular systolic dysfunction: Data from the Euro Heart Failure Survey // *Europ. J. Heart Failure.* – V. 9 – 2007. – P. 292-299.
4. Dahlstrom U., Hakansson J., Swedberg K., Waldenstrom A. Adequacy of diagnosis and treatment of chronic heart failure in primary health care in Sweden // *Europ. J. Heart Failure.* – V. 11. – 2009. – P. 92-98.
5. Lang C., Manchini D. Management of comorbidities in heart failure / In: *Management of Heart Failure* Eds: R.Baliga, B. Pitt, M. Giverts. Springer, 2008. – V. 1. – P. 227-239.
6. Fu M. Beta-blocker therapy in heart failure in the elderly. *Int. J. Cardiol.* - V. 125 (2). – P. 149-153.
7. Cleophas T.J. Experimental evidence of selective antagonistic action of nebivolol on b1 – adrenergic receptors // *J. Clin. Med.* – 1998. – V. 2. – P. 1-8.
8. Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension. A randomised, placebo-controlled study // *Clin Drug Invest.* – V. 22 (3). – 2002. – P. 197-204.
9. Евдокимова Е.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И. и др. Опыт применения небивола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // *Росс. кард. журнал.* – № 1 (63). – 2007. – С. 41-44.
10. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // *NHLBI/WHO workshop report. 2006; Update 2006* <http://www.goldcopd.com/>.
11. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М., 2005. – 347 с.
12. Перепеч Н.Б., Кутузова А.Э., Недошивин А.О. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью// *Клиническая мед.* – № 12. – 2000. – С. 31-33.
13. Діагностика, клінічна класифікація та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Методичні рекомендації. Укл.: Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Туманов А.М., Ігнат'єва В.І. – Київ, 2007. – 22 с.
14. Brehm B.R., Wolf S.C., Gerner S. et al. Effect of nebivolol on left ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study // *Europ. J. Heart Failure* 4. – 2002. – P. 757-763.
15. Ghio S., Magrini G., Serio A. et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy // *Europ.Heart J.* – 2006. - V. 27. – P. 562-568.
16. Faggiano P., D Aloia A., Gualeni A. et al. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature // *Europ. J. Hear Failure* 6. – 2004. – С. 687-691.
17. American Thoracic Society statement: guidelines for the 6-min walking test. // *Am. J. Respir Crit Care Med.* – V. 166. – 2002. – P. 11-117.
18. Van Bortel L.M., Fici F., Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – V. 8(1). 2008. – P. 35-44.
19. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *European Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215-225.
20. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a b-adrenoceptor antagonist with unique characteristics // *Drugs.* – V. 67 (8). – 2007. – P. 1097-1107. ■