

Ж. Г. Симонова, Е. И. Тарловская, А. К. Тарловский

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРА НЕБИВОЛОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Кировская государственная медицинская академия МЗ РФ

Цель работы – изучение влияния кардиоселективного  $\beta$ 1-адреноблокатора небиволола на функцию внешнего дыхания (ФВД) у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Обследованы 39 пациентов, которые рандомизированы на 2 группы. Основная группа (n=20) получала небиволол в дозе 5 мг/сут, контрольная группа (n=19) – плацебо. Длительность курса терапии составляла 30 дней. ФВД исследовали методом спирографии на аппарате СПИРОГРАФ СП 01К до лечения и после лечения. Изучались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха (ОФВ), индекс Тиффно (ОФВ/ФЖЕЛ), максимальная свободная вентиляция легких (МСВ), максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ (МОС 25% – проходимость по крупным бронхам, МОС 50% – проходимость по средним бронхам, МОС 75% – проходимость по мелким бронхам). Исходно у всех больных имелись нарушения трахеобронхиальной проходимости. На фоне терапии небивололом не отмечено ухудшения показателей функции внешнего дыхания и имел место выраженный антиангинальный эффект лечения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хронический обструктивный бронхит, функция внешнего дыхания, небиволол

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) – наиболее распространенные заболевания взрослого населения экономически развитых стран; они составляют более 50% в структуре смертности. До 70-х годов существовало мнение, что хронические болезни органов дыхания сдерживают развитие атеросклероза, а, значит, и болезни сердечно-сосудистой системы. В настоящее время результаты ряда научных исследований позволяют пересмотреть взаимосвязь и взаимовлияние хронических болезней органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Количество больных с сочетанием ИБС и хронических болезней органов дыхания заметно увеличилось, а у больных старших возрастных групп это сочетание выявляется у 61% [4].

Проблема адекватной терапии ИБС у больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) достаточно актуальна. Выбор оптимальной тактики лечения вызывает определенные сложности. Одним из основных направлений антиангинальной терапии традиционно считают  $\beta$ -адреноблокаторы. При стенокардии напряжения они оказывают антиангинальное действие, повышают переносимость нагрузок, уменьшают выраженность ишемии миокарда [8]. Однако негативное влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на бронхиальную проходимость не позволяет их широко использовать.

Перспективным представителем группы  $\beta$ 1-адреноблокаторов явился небиволол (фирма «Бер-

лин-Хеми», Германия), обладающий уникальным действием:

1. Высокоселективный  $\beta$ 1-адреноблокатор III поколения. Сила связывания небиволола с  $\beta$ 1-адренорецепторами почти в 290 раз превосходит силу связывания его с  $\beta$ 2-адренорецепторами. Это в 19 раз превышает избирательность действия по отношению к  $\beta$ 1-адренорецепторам по сравнению с таковой у атенолола и в 12 раз – у метопролола и бисопролола.

2. Оказывает модулирующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией, что способствует мягкому снижению преднагрузки и постнагрузки, снижению конечного диастолического давления левого желудочка и устранению диастолической дисфункции сердца.

Оба механизма ведут к эффективному контролю артериального давления (АД) и сохранению функций левого желудочка [12].

Отмеченная для небиволола самая высокая кардиоселективность определяет отсутствие практически значимого влияния на бронхиальную проходимость [2, 3, 14], сопоставимого с действием плацебо. При этом в нашем исследовании учитывалось, что в рекомендациях по применению небиволола в разделе противопоказаний упоминаются только бронхиальная астма и бронхоспазм, однако, обратимый характер последнего не явля-

ется характерным признаком хронического обструктивного бронхита.

Целью данной работы являлось изучение влияния небиволола на функцию внешнего дыхания у больных ИБС с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом и сопоставление полученных данных с его антиангинальным эффектом.

**Методика.** Под наблюдением находились 39 пациентов, средний возраст которых составил  $56,2 \pm 3,4$ . Среди них 37 мужчин и 2 женщины; все – курящие, со стажем курения  $21,6 \pm 5,4$  года. Диагноз ишемической болезни сердца был установлен на основании общеклинического обследования, а также общенструментальных методов, включавших регистрацию ЭКГ в покое и при физической нагрузке на велоэргометре, суточную запись ЭКГ по Холтеру, ЭХО-кардиографию на аппарате ACUSON 128 XP – 110C. Стенокардия I ФК диагностирована у 22 обследованных больных (56,4%), стенокардия II ФК диагностирована у 15 обследованных (38,5%). Длительность анамнеза заболевания ИБС колебалась от 2 до 5 лет. В анамнезе 2 пациентов (5,1%) отмечен перенесенный инфаркт миокарда давностью более 2 лет. Во время обследования у всех больных хронический обструктивный бронхит был вне обострения. Хронический обструктивный бронхит легкой степени тяжести (в соответствии с международными рекомендациями по ХОБЛ) подтвержден данными спирометрического исследования и диагностирован у 27 больных, что составило 69,2%. Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) средней степени тяжести диагностирован у 12 больных, что составило 30,8%.

Исследование открытое, плацебо-контролируемое. В исследование не включались пациенты с декомпенсированным легочным сердцем, с сердечной недостаточностью  $\geq$  IIБ ст. (ОССН, 2002), почечной и печеночной недостаточностью, непереносимостью адреноблокаторов в анамнезе, сахарным диабетом. Не включались в исследование пациенты с нестабильной стенокардией, стенокардией III и IV ФК, инфарктом миокарда давностью менее 1 года, а также пациенты, не способные к выполнению нагрузочного теста.

Пациенты рандомизированы на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы. Пациенты основной группы ( $n=20$ ) получали небиволол (небилет) фирмы «Берлин Хеми/ Менарини Фарма Гмб – Х» однократно в дозе 5 мг/сут в утреннее время. Больные контрольной группы ( $n=19$ ) получали плацебо. До начала терапии все больные пользовались нитропрепаратами пролонгированного действия. В «отмывочный» период, который составлял 7 дней, для купирования приступов стенокардии разрешалось использовать сублингвально таблетки нитроглицерина, частота приема которых подсчитывалась. Длительность курса лечения составила 30 дней. В качестве сопутствующей терапии

больные основной и контрольной групп получали нитросорбид, атровент в ингаляциях, фитотерапию, аспирин.

Функцию внешнего дыхания исследовали методом спирографии на аппарате СПИРОГРАФ СП 01К до лечения и спустя 30 дней после начала терапии. Исследование проводилось в первой половине дня натощак или не ранее чем через 1–1,5 часа после приема пищи в положении сидя. Изучали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ ФЖЕЛ), максимальную свободную вентиляцию легких (МСВ), максимальную объемную скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ (МОС 25% – проходимость по крупным бронхам, МОС 50% – проходимость по средним бронхам, МОС 75% – проходимость по мелким бронхам).

Поскольку показатели легочной вентиляции не имеют строгих констант (большинство из них не только определяются патологией легких и бронхов, но и в значительной степени зависят от конституции, роста, массы тела, пола, возраста обследуемого), полученные данные оцениваются по сравнению с так называемыми должными величинами, учитывающими все эти данные и являющимися нормой для исследования.

Параллельно с определением показателей функции внешнего дыхания после 30-дневной курсовой терапии небивололом его антиишемическую активность и индивидуальную переносимость оценивали по динамике клинических проявлений коронарной недостаточности – по изменению суточной частоты ангинозных приступов и их тяжести, суточной потребности в нитроглицерине, толерантности к физической нагрузке. Клинические проявления стенокардии пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самонаблюдения. Особое внимание уделялось оценке особенностей и времени возникновения побочных явлений.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась велоэргометрически стандартным методом непрерывной ступенеобразной нагрузки с анализом динамики прироста работоспособности тестируемых до и после 30-дневной терапии.

У всех больных было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета компьютерных программ «Biostat» с использованием стандартных методов вариационной статистики и вычислением парного t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** При клинической оценке переносимости и безопасности применения небиволола в дозе 5 мг/сут в течение 30 дней ни в одном случае не было отмечено усиления кашля, усиления отделения мокроты, усиления одышки.

Исходно у пациентов и основной и контрольной групп имелись нарушения трахеобронхиальной проходимости. Однако существенных различий между показателями ФВД у больных основной и контрольной групп до начала лечения не наблюдалось (табл. 1). Спустя 30 дней после лечения получены следующие результаты.

У больных основной группы на фоне лечения небивололом отмечено достоверное увеличение ЖЕЛ с  $2,95 \pm 0,5$  до  $3,23 \pm 0,48$  л ( $p < 0,05$ ), что в процентном соотношении составило увеличение с  $72,0 \pm 10,1\%$  до  $82,7 \pm 8,1$  ( $p < 0,05$ ). Индекс Тиффно увеличился с  $60,5 \pm 2,5$  до  $65,6 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Проходимость по крупным, средним и мелким бронхам достоверно не изменилась (табл. 1).

У больных контрольной группы, принимавших плацебо, отмечено увеличение ЖЕЛ с  $2,85 \pm 0,3$  до  $3,08 \pm 0,34$  л ( $p < 0,05$ ), что в процентном соотношении составило увеличение с  $69,0 \pm 8,2$  до  $77,1 \pm 9,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Проходимость по крупным бронхам (МОС 25%) достоверно увеличилась с  $2,8 \pm 1,9$  до  $2,95 \pm 1,6$  л/с ( $p < 0,05$ ), что в процентном соотношении составило увеличение с  $40,1 \pm 2,1$  до  $45,6 \pm 1,5\%$  ( $p < 0,05$ ). Проходимость по средним и мелким бронхам достоверно не изменилась. Индекс Тиффно увеличился с  $61,6 \pm 1,6$  до  $68,2 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Антиангинальный эффект у больных основной группы при внутреннем приеме небиволола проявился снижением частоты приступов стенокардии с  $20,7 \pm 2,7$  до  $7,2 \pm 1,1$  в неделю ( $p < 0,05$ ), что в процентном соотношении составило снижение на  $64,5 \pm 5,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Недельная потребность в нитроглицерине уменьшилась с  $19,6 \pm 3,2$  до  $5,8 \pm 0,9$  таблетки ( $p < 0,01$ ), что в процентном соотношении составило снижение на  $70,5 \pm 3,6\%$  ( $p < 0,01$ ). У больных контрольной группы на фоне приема плацебо снижение частоты приступов отмечено с  $20,5 \pm 2,8$  до  $14,2 \pm 1,5$  в неделю ( $p < 0,05$ ), что в процентном соотношении составило снижение на

$30,5 \pm 4,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Недельная потребность в нитроглицерине уменьшилась с  $19,3 \pm 2,7$  до  $15,2 \pm 0,5$  таблетки в неделю ( $p < 0,01$ ), что в процентном соотношении составило достоверное снижение на  $21,4 \pm 5,6\%$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Улучшению клинического состояния больных основной группы соответствовал прирост толе-

Таблица 1

**Динамика показателей функции внешнего дыхания в процессе терапии в течение 30 дней ( $M \pm m$ )**

Показатель ФВД (в % от должных величин)	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 19)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ЖЕЛ	$72,0 \pm 10,1$	$82,7 \pm 8,1$	$69,0 \pm 8,2$	$77,1 \pm 9,1$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
ФЖЕЛ	$51,3 \pm 5,6$	$52,5 \pm 4,7$	$51,6 \pm 4,5$	$51,4 \pm 3,1$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ)	$60,5 \pm 2,5$	$65,6 \pm 2,2$	$61,6 \pm 1,6$	$68,2 \pm 0,9$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
МОС 25%	$39,1 \pm 3,5$	$38,2 \pm 2,8$	$40,1 \pm 2,1$	$45,6 \pm 1,5$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
МОС 50%	$48,2 \pm 3,7$	$47,1 \pm 2,7$	$49,1 \pm 1,1$	$48,9 \pm 1,5$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
МОС 75%	$60,5 \pm 5,7$	$61,3 \pm 3,2$	$60,8 \pm 3,3$	$61,1 \pm 1,8$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$

Примечание. p1 – достоверность различий между показателями ФВД до и после лечения у больных основной группы; p2 – достоверность различий между показателями ФВД до и после лечения у больных контрольной группы; ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с; МОС 25% – максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ, т. е. проходимость по крупным бронхам, МОС 50% – проходимость по средним бронхам, МОС 75% – проходимость по мелким бронхам.

Таблица 2

**Динамика клинических показателей антиангинальной эффективности терапии больных основной и контрольной групп ( $M \pm m$ )**

Показатель	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n = 19)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Частота приступов стенокардии в неделю	$20,7 \pm 2,7$	$7,2 \pm 1,1$	$20,5 \pm 2,8$	$14,2 \pm 1,5$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	$19,6 \pm 3,2$	$5,8 \pm 0,9$	$19,3 \pm 2,7$	$15,2 \pm 0,5$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$
Толерантность к физической нагрузке, Вт.	$72,5 \pm 3,1$	$105,1 \pm 6,1$	$70,3 \pm 2,1$	$89,1 \pm 3,4$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$

Примечание. p1 – достоверность различий между клиническими показателями до и после лечения у больных основной группы; p2 – достоверность различий между клиническими показателями до и после лечения у больных контрольной группы.

рантности к физической нагрузке с  $72,5 \pm 3,1$  до  $105,1 \pm 6,1$  Вт ( $p < 0,01$ ), что в процентном соотношении составило увеличение на  $45,3 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,01$ ). У больных контрольной группы толерантность к физической нагрузке увеличилась с  $70,3 \pm 2,1$  до  $89,1 \pm 3,4$  Вт ( $p < 0,01$ ), что в процентном соотношении составило увеличение на  $26,5 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Исходное нарушение бронхиальной проходимости у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом может происходить не только за счет нарушения вентиляционной функции и патологических процессов в легких: угнетение функции альвеолярных макрофагов, разрушение легочного сурфактанта, замедление транспорта слизи, усиление выброса лизосомальных ферментов, и не только за счет повреждения эластического каркаса легких со снижением и утратой ими эластических свойств [5]. Нарушение бронхиальной проходимости может происходить также за счет снижения сократительной функции левого желудочка, следствием чего является развитие респираторной и тканевой гипоксии, при которой происходит нарушение общей легочной перфузии, альвеолярной гиповентиляции, вентиляционно-перфузионных отношений, избыточное шунтирование венозной крови в легких и затруднение диффузии кислорода через альвеолокапиллярную мембрану [5].

На фоне терапии небивололом у больных основной группы отмечено достоверное увеличение ЖЕЛ с  $2,95 \pm 0,5$  до  $3,23 \pm 0,48$  л ( $p < 0,05$ ). Тенденция к увеличению ЖЕЛ может быть обусловлена улучшением сократительной функции левого желудочка. Увеличение индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) у больных основной группы от  $60,5 \pm 2,5$  до  $65,6 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,05$ ), а также и у больных контрольной группы с  $61,6 \pm 1,6$  до  $68,2 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,05$ ) обусловлено улучшением трахеобронхиальной проходимости на фоне проводимой сопутствующей патогенетически обоснованной терапии в виде аэрозольных ингаляций М-холинолитика атровента (ипратропиум бромид). Остальные показатели ФВД практически не изменились (табл.1).

Особо следует отметить, что на фоне терапии небивололом у больных не наблюдалось ухудшения бронхиальной проходимости.

Аналогичные данные были получены другими авторами: применение небиволола в дозе 5 мг/сут (монотерапия) или в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом I стадии не вызывали отрицательного влияния на бронхиальную проходимость и течение бронхита [7]. Имеются также данные, полученные при оценке эффективности и безопасности применения небиволола у больных со стабиль-

ной стенокардией напряжения, при анализе которых установлено, что небиволол в дозе 5–10 мг/сут не оказывал достоверного влияния на бронхиальную проходимость даже у больных с изначально сниженными показателями ФВД, умеренными признаками обструкции бронхов [1, 2, 3]. При сравнении действия небиволола и других  $\beta$ -адреноблокаторов на бронхиальную проходимость, улучшенную ингаляциями сальбутамола ( $\beta_2$ -агонист), оказалось, что небиволол (5мг) лишь незначительно ухудшал проходимость бронхов (что вполне сравнимо с действием плацебо), тогда как атенолол и пропранолол (100мг) уменьшали ее вдвое [13].

Следует учитывать, что негативное влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на бронхиальную проходимость обратно пропорционально степени кардиоселективности, при этом степень кардиоселективности у разных препаратов не одинакова. Индекс кардиоселективности, характеризующий соотношение блокады  $\beta_1/\beta_2$ -рецепторов, для пропранолола составляет 1,9; для атенолола – 15,0; для метопролола – 25,0; бисопролола – 26,0. Важным является и то, что при повышении дозы препаратов избирательность их воздействия на  $\beta$ -рецепторы ослабевает. Для атенолола и метопролола такой границей является доза выше 100 мг/сут, для бисопролола – выше 20 мг/сут. В связи с этим определенными преимуществами обладают препараты, имеющие высокую клиническую активность в низких дозах [5]. Небиволол, являющийся перспективным представителем третьего поколения  $\beta$ -блокаторов, имеет самую высокую селективность воздействия на  $\beta_1$ -адренергические рецепторы (индекс кардиоселективности небиволола – 288), что обуславливает незначительность его влияния на бронхиальную проходимость у человека [13].

Также следует учитывать, что нарушение бронхиальной проходимости у больных хроническим обструктивным бронхитом условно делится на два компонента: обратимый и необратимый. Обратимый компонент складывается из спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой бронхов и гиперсекреции слизи, возникающих под влиянием большого спектра провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, свободные радикалы, фактор некроза опухоли и др.) В процессе прогрессирования заболевания обратимый компонент постепенно утрачивается. Необратимый компонент бронхиальной обструкции определяется эмфиземой и перибронхиальным фиброзом. Эмфизема формируется в основном в результате истощения (инактивация вследствие оксидативного стресса) местных ингибиторов протеаз и под влиянием нейтрофильных протеаз, разрушающих эластическую строму альвеол. Вследствие этого из-за нарушения эластических свойств легких изменяется механика дыхания и формируется экспираторный коллапс, который является основной причиной необратимой



бронхиальной обструкции [6]. Таким образом, бронхоспазм не является характерным признаком хронического обструктивного бронхита. Причинами ухудшения бронхиальной проходимости могут быть обострение инфекционного процесса в респираторной системе, обычное заражение высоковирулентной флорой воздушно-капельным путем, утомление дыхательной мускулатуры, неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений [6]. Следует отметить, что  $\beta$ -адреноблокаторы не всегда обязательно провоцируют ухудшение бронхиальной проходимости у данной категории больных [5].

Важным звеном патогенеза хронического обструктивного бронхита является оксидативный стресс (выделение большого количества свободных радикалов), оказывающий разностороннее повреждающее действие практически на все легочные структуры, и выраженность его регулируется состоятельностью антиоксидантных систем. В последнее десятилетие интенсивно исследуется роль NO в патогенезе болезней легких, его влияние на респираторную систему. NO обладает прямым бронходилатирующим действием, нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина, усиливает функцию реснитчатого аппарата и способствует стерилизации респираторного тракта [6]. Особо следует отметить уникальность небиволола, вазодилатирующие свойства которого обусловлены тем, что при его действии происходит высвобождение эндотелий-релаксирующего фактора (EDRF) в артериях. EDRF идентичен NO, образуемому из L-аргинина с помощью NO-синтазы. Точный механизм влияния небиволола на высвобождение NO неизвестен, но он не связан с влиянием на  $\beta$ 1-адренорецепторы. Имеются данные о том, что небиволол обладает антиоксидантными свойствами и приводит к стабилизации NO.

Антиангинальный эффект небиволола у больных основной группы проявился достоверным снижением частоты и тяжести приступов стенокардии в большей степени, чем в контрольной группе. Так, частота приступов стенокардии у больных основной группы снизилась на  $64,5 \pm 5,2\%$ , а у больных контрольной группы, получавших плацебо, – на  $30,5 \pm 4,6\%$ . Недельная потребность в нитроглицерине у больных основной группы достоверно уменьшилась на  $70,5 \pm 3,6\%$  против  $21,4 \pm 5,6$  у больных контрольной группы (табл. 3). Полученные данные подтвердили наличие у небиволола достоверного антиангинального и антиишемического эффекта, зарегистрированного в ряде исследований и сравнимого с подобными эффектами атенолола и метопролола [9, 10, 11]. В этих исследованиях отчетливо показаны уменьшение эпизодов ишемии, увеличение времени до начала приступа при проведении нагрузочной

Таблица 3  
Сравнительная эффективность антиангинальной терапии в зависимости от группы лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Изменения показателей в процессе лечения, %		p
	основная группа (n=20)	контрольная группа (n=19)	
Частота приступов стенокардии в неделю	$-64,5 \pm 5,2$	$-30,5 \pm 4,6$	$p < 0,01$
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	$-70,5 \pm 3,6$	$-21,4 \pm 5,6$	$p < 0,01$
Толерантность к физической нагрузке	$45,3 \pm 3,2$	$26,5 \pm 2,6$	$p < 0,01$

Примечание. p – достоверность различий между основной и контрольной группами в процессе лечения.

пробы, а также времени до появления депрессии сегмента ST.

Эффективность небиволола связывают с высокой  $\beta$ 1-адреноблокирующей активностью, что обуславливает снижение потребления кислорода миокардом, а также частоту сердечных сокращений (ЧСС) и АД (особенно систолического). В то же время в отличие от многих  $\beta$ -адреноблокаторов небиволол улучшает функцию левого желудочка, что было показано в ряде исследований [9,10,11]. Так, в эксперименте у здоровых добровольцев, после 2-недельного применения плацебо, 10 мг биспролола, 400 мг целипролола, 25 мг карведилола длительность изгнания крови из левого желудочка не изменялась, в то время как назначение 5 мг небиволола отчетливо уменьшало время изгнания [14]. В другом исследовании (двойное слепое) сравнивалось действие небиволола и атенолола на функцию левого желудочка у больных ИБС, в результате было показано, что, хотя оба препарата уменьшают ЧСС, небиволол при внутривенном введении в дозе 2,5 мг (в противоположность атенололу в дозе 15 мг, также вводимому внутривенно) увеличивает ударный и минутный выбросы, фракцию изгнания, улучшает диастолическую функцию (увеличивает пиковую скорость наполнения) [15].

Таким образом, в нашем исследовании ни у одного из 20 больных, принимавших небиволол в дозе 5 мг/сут в течение 30 дней, не возникло ортостатических реакций, артериальной гипотензии, брадикардии, которые потребовали бы отмены препарата. В результате все 20 больных завершили исследование. Небиволол продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность применения в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом легкой и средней степени тяжести.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия кардиоселективным  $\beta$ -адреноблокатором небивололом не ухудшает функцию внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом.

Включение небиволола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом значительно повышает эффект лечения стенокардии, при этом не ухудшая функции внешнего дыхания.

#### EVALUATION AND ESTIMATION OF THE USE OF CARDIOSELECTIVE $\beta$ -ADRENOBLOCKER NEBIVOLOL IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

Zh.G. Simonova, E.I. Tarlovskaya, A.K. Tarlovsky

The major purpose of the current study was to investigate the influence of the cardioselective – adreno blocker nebivolol on the ventilation function (VF) of patients with coronary heart disease associated with chronic obstructive bronchitis.

**Materials and methods.** 39 patients were selected at random and divided into 2 groups. Group 1 (20 patients) received nebivolol in the dose of 5 mg per day. Group 2 (the control group, 19 patients) received placebo. The treatment course was 30 days. VF was studied by means of spirometry with a «Spirograph СИ 01К» device before and after treatment. The following parameters were studied: vital capacity of the lungs (VCL), forced volume of expiration (FEV), FEV1/FVC, maximal free ventilation of the lungs, maximal expiration force 25% (MEF25%), maximal expiration force 50% (MEF50%), maximal expiration force 75% (MEF75%). **Results.** Initially, all the patients had tracheobronchial obstruction. Due to the treatment with nebivolol, there was no worsening of VF and there was evidence of positive anti-angina effects.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2000. № 5. С. 24–26.
2. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Гаврилов Ю.В. и др. Оценка эффективности и безопасности применения  $\beta$ -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения // Там же. 2002. № 2. С. 24–27.
3. Маколкин В.И. Небиволол – представитель нового поколения  $\beta$ -адреноблокаторов // Там же. 2000. № 12. С. 69–71.
4. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А. и др. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Терапевтический архив. 1999. № 9. С. 52–56.
5. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Левчук Н.Н. Расстройства функции внешнего дыхания у больных с хронической сердечной недостаточностью и влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла // Кардиология. 1999. № 12. С. 10–13.
6. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: СПб., 1998.
7. Якушин С.С., Окороков В.Г., Лиферов Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом // Кардиология. 2002. № 11. С. 36–39.
8. Goldstein S. Beta-blocking drugs and coronary heart disease // Cardiovasc. Drugs. Ther. 1997. Vol. 71. P. 219–225.
9. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of nebivolol in stable angina of effort // Drug. Invest. 1991. № 3. Suppl 1. P. 86–89.
10. Ruf G. et al. Determination of the antiischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol // Int. J. Cardiol. 1994. Vol. 43. P. 279–285.
11. Ulvenstam G. A single blind dose-ranging study of the effect of nebivolol in patients with angina pectoris // Drug. Invest. 1991. Vol. 3. Suppl 1. P. 199–200.
12. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effects of nebivolol // JRF Clinical Research Report. 1995. January. P. 67–555.
13. Gould S. E. et al. Effect of Nebivolol on lung function in normal subjects a comparison with atenolol and propranolol // JRF Clin. Res. Rep. 1989. P. 67–555.
14. De Cree J. et al. Comparison of the subacute haemodynamic effect of Nebivolol // JRF Clin. Res. Report. 1989. P. 1–40.
15. Stoleru L. et al. Administration of Nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993. Vol. 22. P. 253–258.