

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ИШЕМИЮ И ДИСФУНКЦИЮ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*С.М. Киселев*

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, суточный профиль артериального давления, дисфункция миокарда, небиволол.

Острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST характеризуется повреждением атеросклеротической бляшки с пристеночным тромбообразованием, а также незавершенностью процесса, когда имеется риск полной окклюзии коронарной артерии с возникновением острого инфаркта миокарда или внезапной смерти [7].

Необходимость использования  $\beta$ -адреноблокаторов при ОКС без подъема сегмента ST, наряду с антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами, доказана в многочисленных мегаисследованиях и отражена в рекомендациях ЕКО (2003) [3, 7, 12].

Несомненный научный и практический интерес представляет изучение клинической эффективности у больных с ОКС без подъема сегмента ST с артериальной гипертензией нового  $\beta$ -блокатора небиволола, обладающего высокой селективностью к  $\beta_1$ -адренорецепторам и вазодилатирующими свойствами [5, 11], которые обусловлены модулирующим действием на эндотелиальную функцию и высвобождением NO [1, 2, 8, 10].

Цель исследования — изучение клинической эффективности  $\beta$ -адреноблокатора небиволола и влияния препарата на суточный профиль АД, ишемию и дисфункцию миокарда левого желудочка у больных с ОКС без подъема сегмента ST с артериальной гипертензией.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находилось 76 больных (46 мужчин и 30 женщин), средний возраст ( $59,3 \pm 3,5$ ) года с ОКС без подъема сегмента ST на фоне уме-

ренной артериальной гипертензии (ВОЗ, 1999). Критерии включения в исследование: развитие дестабилизации ИБС не позднее 72 ч до момента включения в исследование и не позже 24 ч от последнего болевого приступа, продолжительностью не менее 10 мин, изменения на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST и/или негативного зубца T (амплитуда более 2 мм).

Все больные в течение 4 нед получали базисную терапию: инфузия изокета — 20 мг в первые сутки, а затем кардикет — 60—120 мг/сут, аспирин — 250 мг/сут, гепарин (нефракционированный гепарин — внутривенно 5000 ЕД (болюс) с последующей инфузией 1000 ЕД/ч (24 ч), затем 5000 ЕД  $\times$  4 раза/сут в течение 5 дней или низкомолекулярные гепарины подкожно в адекватных дозах в те же сроки), эналаприла малеат по 5—10 мг  $\times$  2 раза/сут. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая — 34 больных, которым дополнительно к базисной терапии в день поступления назначали небиволол (небилет, фирма "Берлин-Хеми АГ", Германия) в дозе 5 мг/сут однократно и вторая — 42 пациента, которые принимали метопролол (корвитол, фирма "Берлин-Хеми АГ", Германия) в дозе 50 мг  $\times$  2 раза/сут. Пациенты обеих групп были сопоставимы по клинико-anamnestическим данным.

В день поступления и после лечения (4-я неделя) оценивали показатели систолической и диастолической функции левого желудочка на основании результатов доплер-эхокардиографии (с использованием аппарата HP Sonos-100). Определяли следующие показатели: конечнодиастолический

(КДО), конечносистолический (КСО) объемы ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объем (УО), минутный объем кровотока (МОК), размер ЛП, максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость во время систолы предсердий (А), отношение Е/А, длительность изоволюмического расслабления (IVRT).

Комбинированное суточное мониторирование АД и ЭКГ (КСМАД и ЭКГ) проводили портативной системой Cardiotens (Meditech, Венгрия). Анализировали следующие показатели КСМАД и ЭКГ: средние САД, ДАД за сутки, день, ночь; суточный индекс (СИ) — процент снижения АД в период сна по сравнению с периодом бодрствования; вариабельность АД (SD) за сутки, дневной и ночной периоды, которую определяли по индексу вариабельности, рассчитанному в виде среднеквадратичного значения разности между последовательными измерениями АД; показатели "нагрузки давлением": индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП) для САД и ДАД; общую длительность (ОДИ), общую площадь (ОПИ) и количество эпизодов ишемии (КЭИ). На основании оценки степени ночного снижения АД выделяли следующие типы суточного профиля АД [9]: *dippers* — лица с нормальным ночным снижением АД (СИ = 10—22%); *non-dippers* — с недостаточным ночным сни-

жением АД (СИ < 10%); *over-dippers* — с чрезмерным ночным снижением АД (СИ > 22%); *night-peakers* — с чрезмерным ночным повышением АД (СИ имеет отрицательное значение).

Суточные профили АД типа *night-peaker* и *non-dipper* считаются наиболее неблагоприятными, так как ассоциируются с повышенным риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка, инсульта, инфаркта миокарда [6]. Повышенная вариабельность АД тесно коррелирует с тяжестью АГ, ранним повреждением органов-мишеней [9]. Показатели "нагрузки давлением" (ИВ и ИП), отражающие длительность и выраженность артериальной гипертензии, позволяют оценить адекватность контроля АД в течение 24 ч [9].

Значения показателей по группам представлены как среднее ± стандартное отклонение. Данные обрабатывали с помощью пакета анализа в системе Microsoft Excel. Достоверность различий определяли параметрическим методом вариационной статистики с использованием парного критерия t-Стьюдента. Значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под влиянием проводимой терапии в обеих группах обследованных отмечали улучшение клинического состояния больных: уменьшение частоты

Таблица 1. Динамика показателей системной и внутрисердечной гемодинамики под влиянием лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС, уд/мин	85,7±4,4	73,0±4,3*	84,3±4,2	72,2±3,9*
САД, мм рт. ст.	159,6±5,1	141,1±4,3*	162,5±5,3	152,1±4,2
ДАД, мм рт. ст.	94,7±4,6	83,4±3,3*	92,9±4,3	87,5±3,7
КДО ЛЖ, см <sup>3</sup>	138,2±4,2	126,7±3,4*	146,0±5,7	131,2±4,9*
КСО ЛЖ, см <sup>3</sup>	58,1±6,3	52,8±5,6	64,3±3,5	58,7±2,3
ЛП, см	4,2±1,3	4,0±0,9	4,43±1,42	4,27±1,21
ФВ, %	56,2±1,8	59,3±1,4	52,3±1,7	54,7±1,2#
УО, мл	53,5±1,7	58,7±1,8	65,7±2,9	53,8±3,5*
МОК, л/мин	4,52±0,75	4,38±0,27	5,7±0,8	5,2±0,4
IVRT, мс	89,2±3,4	78,6±2,5*	98,6±1,8	94,3±1,5#
Е, м/с	0,62±0,04	0,73±0,03*	0,63±0,04	0,67±0,02
А, м/с	0,79±0,03	0,70±0,03*	0,78±0,03	0,72±0,02
Е/А	0,81±0,04	1,12±0,05*	0,81±0,05	0,93±0,07#

Примечание. \* — различия показателей достоверны, по сравнению с таковыми до лечения ( $P < 0,05$ ); # — различия показателей достоверны, по сравнению с таковыми у пациентов первой группы ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2. Динаміка показателів комбінованого СМАД і ЕКГ під впливом лікування

Показатель	1-я група		2-я група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САДс, мм рт. ст.	157,2±4,9	141,8±4,1*	161,6±4,3	155,7±3,1#
САДд, мм рт. ст.	162,9±5,3	144,3±4,4*	163,8±3,9	152,3±4,7
САДн, мм рт. ст.	149,5±4,7	129,5±5,2*	155,4±3,1	147,2±4,5#
ДАДс, мм рт. ст.	92,3±2,7	84,4±2,8*	91,7±2,4	89,8±4,2
ДАДд, мм рт. ст.	95,3±2,3	88,2±2,5*	93,5±3,9	92,7±2,4
ДАДн, мм рт. ст.	90,8±2,2	79,6±3,3*	89,7±4,6	91,5±3,7#
СИ САД, %	4,7±1,3	8,2±1,2*	3,2±1,7	7,4±1,2*
СИ ДАД, %	6,2±1,9	9,3±1,7	4,3±1,5	3,1±1,4#
ІВ САД, %	79,3±4,0	55,8±4,2*	94,8±5,2	73,2±4,3*#
ІВ ДАД, %	73,8±3,7	51,3±4,4*	63,4±4,2	65,9±5,3#
ІП САД, мм рт. ст. × ч / 24 ч	701,7±87,3	542,4±76,4	804,7±73,2	639,5±65,6
ІП ДАД, мм рт. ст. × ч / 24 ч	220,3±40,3	112,5±36,5*	356,8±52,3	426,9±42,9#
SD САДс, мм рт. ст.	16,9±1,4	12,1±1,6*	17,3±1,8	16,5±2,9
SD САДд, мм рт. ст.	18,3±1,9	12,8±1,7*	19,6±2,1	17,9±1,9#
SD САДн, мм рт. ст.	15,6±1,4	11,4±1,5*	16,7±1,5	17,9±1,9#
SD ДАДс, мм рт. ст.	15,8±0,9	13,1±0,8*	15,9±1,4	15,1±1,7
SD ДАДд, мм рт. ст.	16,1±0,7	14,2±0,5*	16,3±0,8	16,0±1,2
SD ДАДн, мм рт. ст.	15,1±0,8	12,7±0,9*	15,5±0,7	16,3±0,9#
ОДІ, мин	472,3±84,5	136,7±76,2*	381,5±71,3	142,8±81,3*
ОПІ, мВ / мин	-7,83±1,42	-1,89±1,18*	-5,94±1,36	-1,62±1,12*
КЭІ, епізод / 24 час	17,9±2,3	4,7±1,8*	14,8±2,0	3,2±1,4*

Примечание. \* — различия показателей достоверны, по сравнению с таковыми до лечения ( $P < 0,05$ ); # — различия показателей достоверны, по сравнению с таковыми у пациентов первой группы ( $P < 0,05$ ).

ты, інтенсивності і тривалості болю, тахікардії.

Переносимість небіволула була хорошою (перша тестуюча доза — 2,5 мг), уже в перші сутки лікування удалось визначити індивідуальну дозу (5 мг при масі тіла до 85 кг). Комбінація небіволула з базисною терапією не викликала

ортостатических гіпотензивних реакцій. У 85% больних, приймавших небіволула, стан стабілізувалося на 3—5-е сутки. На 6-е — біль повністю зникла у 29 (85,3%) больних 1-ї і у 26 (61,3%) 2-ї груп. Динаміка показателів системної і внутрисердечної гемодинаміки під впливом лікування представлена в табл. 1.

После лечения в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение ЧСС и увеличение ударного объема при сохранении величины минутного объема крови. В первой группе существенно улучшились показатели диастолической функции ЛЖ: уменьшение IVRT на 11,9%, увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения на 17,7%, уменьшение максимальной скорости во время систолы предсердий на 11,4%, увеличение их соотношения на 38,3%. Во второй группе достоверных изменений показателей диастолической функции левого желудочка не отмечено. Динамика показателей систолической функции левого желудочка под влиянием лечения в обеих группах незначительна.

У пациентов первой группы выявлено статистически достоверное изменение следующих показателей комбинированного СМАД и ЭКГ (табл. 2) по сравнению с исходными данными: среднесуточное САД и ДАД уменьшилось на 9,8% и 8,6%, среднесуточное САД и ДАД — на 11,4% и 7,5%, среднесуточное САД и ДАД — на 13,4% и 12,3%; индекс времени САД и ДАД уменьшился на 29,6% и 30,5%, индекс площади САД и ДАД — на 22,7% и 48,9% соответственно. Это свидетельствует об уменьшении выраженности и длительности артериальной гипертензии в течение суток под влиянием небиволола. Динамика показателей циркадного ритма САД и ДАД была достоверной и носила однонаправленный характер. Анализ исходной вариабельности свидетельствует о ее повышении как в отношении САД, так и ДАД в течение всех временных интервалов. Высокая вариабельность АД является независимым фактором риска поражения органов-мишеней [7], в связи с чем одним из требований к антигипертензивной терапии является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД. На фоне лечения небивололом отмечается статистически достоверное уменьшение вариабельности САД и ДАД.

При анализе показателей СМАД у пациентов второй группы после лечения выявлены достовер-

ные изменения среднесуточного САД (уменьшилось на 7,0%), суточного индекса САД (увеличился на 131,2%) и индекса времени САД (уменьшился на 22,8%). Динамика остальных показателей была недостоверна.

По данным суточного мониторирования ЭКГ (табл. 2) в первой группе ишемия миокарда исходно была выявлена у 91,2% (31 человек), во второй — у 85,7% (36 человек). Под влиянием лечения количество пациентов с ишемией миокарда уменьшилось на 80,6% (25 человек) в первой группе и на 88,9% (32 человека) во второй группе; показатели общей длительности ишемии — на 71,1% в первой группе и на 62,6% во второй группе, общей площади ишемии — на 75,9% в первой группе и на 72,7% во второй группе, количество эпизодов ишемии уменьшилось на 73,4% в первой группе и на 78,4% во второй.

Таким образом, небиволол является безопасным средством для комплексной терапии больных ОКС без подъема сегмента ST в ранние сроки его возникновения.

### ВЫВОДЫ

1. Применение небиволола и метопролола на фоне базисной терапии нитратами и эналаприлом больных с острым коронарным синдромом эффективно и безопасно, оказывает положительный эффект на системную гемодинамику в виде снижения индекса времени и увеличения суточного индекса систолического АД, а также улучшает параметры диастолического наполнения левого желудочка (КДО и IVRT).

2. Небиволол в сочетании с нитратами и эналаприлом не вызывает нежелательного неконтролируемого снижения артериального давления и усугубления ишемии миокарда.

3. Терапия небивололом оказывает хороший гипотензивный эффект, приводит к снижению вариабельности АД, адекватно контролирует АД в течение 24 ч, не изменяя нормального двухфазного суточного ритма АД.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бувальцев В.И., Небиеридзе Д.В., Спаская М.Б. и др. Исследование эффективности и безопасности небиволола у больных с артериальной гипертензией в условиях поликлинической практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2003.— Т. 2, № 1.— С. 9—16.

2. Давлетьянц Г.Л., Нуритдинова Н.Б., Зуева Е.Б., Усманов Р.И. Клиническая и гемодинамическая эффективность небиволола у больных гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью // Кардиология.— 2000.— № 12.— С. 64—67.

3. Кобалава Ж.Д. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия // Consilium medicum.— 2000.— № 11, Т. 2.

4. Купчинська О.Г., Свіщенко Є.П., Міщенко Л.А. та ін. Зв'язок артеріального тиску (за результатами його добового моніторингу) з показниками гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 4.— С. 45—48.

5. Леонова М.В., Лавичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных с артериальной гипертензией // Кардиология.— 2000.— № 5.— С. 24—28.

6. Мазур Е.С. Динамика артериального давления при эпизодах болевой и безболевой ишемии миокарда у больных с артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журн.— 2002.— № 3 (35)— С. 21—26.

7. Перелеч Н.Б. Диагностика и лечение острого коронарного синдрома: от понимания принципов к реализации стандартов // Рос. мед. журн.— 2002.— Т. 10, № 19.

8. Пшеницин А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и др. Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небиволола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии // Кардиология.— 2001.— № 3.— С. 36—40.

9. Ротова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике // Consilium-medicum. Приложение.— 2001.— Т. 3, № 13.

10. Целуйко В.И., Кремень Л.Н., Киношенко К.Ю. Сравнительная оценка эффективности небиволола и метоп-

ролола у больных с недостаточностью кровообращения // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 4.— С. 74—79.

11. McNeely W., Goa K.L. Nebivolol in management of essential hypertension: a review // Drugs.— 1999.— Vol. 57, N 4.— P. 633—651.

12. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation" // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 24.— P. 28—66.

---

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ  
НА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ІШЕМІЮ ТА ДИСФУНКЦІЮ МІОКАРДА  
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ  
БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**С.М. Кисельов**

З метою вивчення клінічної ефективності бета-адреноблокатора небіволу та його впливу на добовий профіль артеріального тиску, ішемію та дисфункцію міокарда лівого шлуночка у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією було обстежено 76 хворих. Встановлено, що небіволу є ефективним та безпечним засобом комплексної терапії хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією. Застосування небіволу асоціюється зі зменшенням кількості, тривалості та важкості ішемічних епізодів, значним гіпотензивним ефектом, покращенням показників добового профілю артеріального тиску і позитивним впливом на діастолічну функцію лівого шлуночка.

**CLINICAL EFFICIENCY AND INFLUENCE OF NEBIVOLOL  
ON THE 24-HOUR BLOOD PRESSURE PROFILE, ISCHEMIA AND MYOCARDIAL DYSFUNCTION  
OF A LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME  
WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION AND ARTERIAL HYPERTENSION**

**S.M. Kiselyov**

76 patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and arterial hypertension have been investigated in order to study the efficiency and influence of Nebivolol on the 24-hour blood pressure profile, ischemia and myocardial dysfunction of a left ventricle. Therapy with nebivolol has been associated with the decreases of number, duration and severity of ischemic episodes, significant hypotensive effect, improvement of parameters of 24-hour blood pressure profile and positive influence on diastolic function of left ventricle.