УДК 616.12-005.4:616.24]-085.22

БИСОПРОЛОЛ И НЕБИВОЛОЛ В ПРОЛОНГИРОВАННОЙ МОНОТЕРАПИИ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ НА ЧАСТОТУ АРИТМИЙ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Магхрауи У.Б.[1] , Каминный А.И.[2]

[1] ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минсоцздравразвития России, Рязань, Россия (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9), e-mail: rzgmu@rzgmu.ru
[2] ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: akam67@rambler.ru

С целью выявления сравнительной эффективности длительного применения бисопролола или небиволола у 150 пациентов (средний возраст 45-75 лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в форме стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (ФК), сочетающейся с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) II-III стадии, определены и сопоставлены показатели частоты аритмических осложнений, качества жизни и данных спирометрии при сопоставлении с результатами теста 6-минутной шаговой ходьбы и данными шкалы MRC в их исходном (при начале лечения) и итоговом (спустя 4 месяца) значениях. С данными исходных определений сравнивались 2 группы итоговых результатов монотерапии: бисопролол и небиволол (по 75 пациентов в каждой). Установлено значимое антиаритмическое и антиангинальное действие бисопролола и небиволола, сопровождаемое улучшением показателей качества жизни и отсутствием отрицательного влияния на течение ХОБЛ. Отмечено, что перечисленные эффекты более выражены в случаях монотерапии бисопрололом сравнительно с небивололом. По результатам исследования рекомендовано предпочтительное применение бисопролола в случаях стабильной стенокардии напряжения II ФК, сочетающейся с ХОБЛ II-III стадии и осложненной нарушениями ритма желудочкового генеза.

Ключевые слова: бисопролол, небиволол, ИБС, ХОБЛ, аритмии, качество жизни.

LONG TERM TREATMENT WITH BISOPROLOL AND NEBIVOLOL IN PATIENTS WITH IHD COMBINATED WITH COPD: A COMPARATIVE CHARACTERISTICS INFLUENCING ON ARRHYTHMIA FREQUENCY, QUALITY OF LIFE AND BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME

Maghraoui U.B.[1], Kaminnyy A.I.[2]

[1]Ryazan State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia (390026, Ryazan, street visokovoltnaya, 9), e-mail: rzgmu@rzgmu.ru
[2]Federal State Institution "Russian Cardiology Research and Production Complex" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, e-mail: akam67@rambler.ru

In order to determine the comparative effectiveness of long-term administration of bisoprolol, and nebivolol in 150 patients (middle age - 45-75 years) with ischemic heart disease (IHD) in the form of stable angina second functional class (FC II), accompanied with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stage II-III. We compare and define the changes in frequency of arythmie complications, quality of live and spirometry at the bigining and at the end of treatement (after 4 months). With these we definined 2 groups, 1 group of 75 patient were given bisoprolol and the others 75 were given nebivolol. We etablished a significant antiarrhythmic and antianginal effects of both bisoprolol and nebivolol, which was accompanied by improvement in the quality of live and the absence of negative impact of COPD. It is noted that these effects are more pronounced in the case of monotherapy with bisoprolol compared with nebivolol. As a result of the study it's recommended that it's preferable to use bisoprolol in case of stable angina of second (FCII) which is accompanied by COPD of stage II-III and complicated with ventricular arythmie.

Key words: bisoprolol, nebivolol, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ischemic heart disease (IHD), arrhythmia, quality of live.

Влияние бета-адреноблокаторов (БАБ) на прогноз у больных стабильной

стенокардией напряжения без предшествовавшего острого инфаркта миокарда (ОИМ) изучено недостаточно полно. Тем не менее больным стенокардией без ОИМ при отсутствии противопоказаний БАБ рекомендованы в качестве начальной терапии для предотвращения инфаркта, смерти и разрешения симптоматики (класс показаний I, уровень B) [7]. В качестве препаратов выбора при этом рассматриваются кардиоселективные БАБ третьего поколения, в частности бисопролол и небиволол (экспериментальные индексы β_1-селективности 1:6-16 и 1:22-46 соответственно) [5; 6]. Высокая частота сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), наблюдаемая в настоящее время [3], а также их тесная ассоциированность с сердечными аритмиями, ухудшающими прогноз [1; 4], выдвигает на первый план вопрос о предпочтительности применения того или иного β_1-селективного адреноблокатора при коморбидности данного вида. Средством выбора при этом должен являться БАБ, обладающий сравнительно более выраженной антиангинальной и антиаритмогенной активностью и оказывающий минимальное влияние на степень бронхиальной обструкции, что должно сопровождаться соответствующим улучшением показателей качества жизни. Исследования подобного рода многочисленны, но отличаются кратковременностью проведения (не более одного месяца) [8], что оставляет открытым вопрос о предпочтительности длительного (более 1 месяца) применения того или иного кардиоселективного БАБ, в частности бисопролола или небиволола при сочетании ИБС с ХОБЛ.

Целью настоящего исследования являлось выявление сравнительной эффективности длительного (на протяжении 4 месяцев) применения бисопролола и небиволола путем сопоставления показателей частоты аритмических осложнений, качества жизни и данных спирометрии в их исходном и итоговом значениях соответственно.

Материал и методы. Обследовано 150 разнополых пациентов в возрасте от 45 до 75 лет (в среднем 62,4 года), страдавших ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (ФК) в сочетании с ХОБЛ II-III стадии (стабильное течение). Из выборки исключены случаи с наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета и бронхиальной астмы. В течение 4 месяцев 75 больных принимали бисопролол (среднесуточная доза 7,4±1,2 мг), 75 – небиволол (среднесуточная доза 7,8±1,1 мг). Индивидуальный подбор дозы препаратов производился на протяжении первых 2 недель наблюдения при ежесуточном контроле ЧСС и АД. Перед началом лечения и спустя 4 месяца проводились: суточное холтеровское мониторирование, тест 6-минутной шаговой ходьбы (ТШХ), спирометрия с определением объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), а

также индекса Тиффно (ИТ). По шкале MRC оценивалась тяжесть одышки. Одновременно определялись показатели качества жизни с использованием анкеты SF-36 [2]. Статистический анализ результатов проведен при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows. Release 5.0. Stat. Soft. Inc.». Достоверность различий определяли по обычному и парному критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Результаты представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического.

Результаты исследования. Как следует из сравнения результатов суточного холтеровского мониторирования, проведенного с интервалом в 4 месяца (табл. 1), общую частоту аритмий при ИБС в сочетании с ХОБЛ монотерапия бисопрололом спустя 4 месяца достоверно снижала более чем в три раза [3; 4], в то время как небиволол за тот же период обусловливал несколько меньшую кратность уменьшения этого показателя [2; 6].

Таблица 1 – Частота обнаружения различных видов аритмий у пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ по результатам суточного холтеровского мониторирования в зависимости от вида монотерапии: бисопролол или небиволол (M±m)

Показатели	Исходное определение	Бисопролол	p ≤	Небиволол
Синусовая тахикардия (%)	31,2±1,8	9,4±1,7 **** (3,3)	0,05	14,1±1,5 **** (2,2)
Синусовая брадикардия (%)	14,9±2,9	12,7±2,1	-	13,1±1,9
Синусовая аритмия (%)	24,6±3,5	14,9±3,2 * (1,7)	-	15,7±4,0
Фибрилляция предсердий (%)	24,9±3,5	9,2±1,5 **** (2,7)	-	12,1±2,1 *** (2,1)
Наджелудочковая тахикардия (%)	15,1±2,9	4,5±1,1 **** (3,4)	-	6,1±1,2 *** (2,5)
Желудочковая тахикардия (%)	14,2±2,8	4,4±2,0 ** (3,2)	0,05	10,0±1,3
Наджелудочковые экстрасистолы (%)	71,2±3,7	24,4±2,9 **** (2,9)	0,01	38,1±3,4 **** (1,9)

Желудочковые экстрасистолы (%)	68,0±3,8	14,2±2,1 **** (4,8)	0,01	21,1±1,5 **** (3,2)
Общая частота аритмий (%)	79,7±3,7	23,4±2,2 **** (3,4)	0,02	31,1±2,4 **** (2,6)
Число случаев	150	75		75

Здесь и далее значки * указывают на статистическую значимость различия итоговых показателей с исходными: * – p≤0,05; ** – p≤0,02; *** – p≤0,01; **** – p≤0,001.
Цифры в скобках указывают на кратность достоверных изменений итоговых показателей в сравнении с соответствующими исходными.

Отмечена общая тенденция к снижению частоты аритмий по своему уровню и степени статистической достоверности, дифференцированная, однако, в зависимости от вида монотерапии селективными БАБ. Изменения частоты синусовой брадикардии находились в пределах статистической погрешности, и это ряд из выявленных видов аритмий (синусовая аритмия и желудочковая тахикардия), где итоговые данные в группе небиволол найдены недостоверными. Общей являлась и выраженная тенденция к большему снижению итоговых показателей частоты аритмий в группе бисопролол, по сравнению с группой небиволол, за исключением таких видов, как синусовая аритмия, фибрилляция предсердий и наджелудочковая тахикардия, чьи межгрупповые частотные различия найдены несущественными.

Примечательно, что среднесуточная ЧСС через 4 месяца снижалась с 81,3±0,6/мин до 71,2±2,0/мин в группе небиволол и до 65,1±2,2/мин в группе бисопролол (p≤0,001). Межгрупповые различия при этом также были достоверны (p≤0,05).

Спирометрические исследования больных ИБС, коморбидной с ХОБЛ при пролонгированной терапии бисопрололом и небивололом обнаруживало статистически недостоверную тенденцию к некоторому снижению показателей $ОФВ_1$ в итоговом определении по сравнению с исходным (62,0±1,6%): в группе небиволол – до 60,1±1,5% а в группе бисопролол – до 60,9±1,3. При этом значения ИТ существенно не изменялись (исходное определение – 55,4±1,1%, небиволол – 55,0±1,2%, бисопролол – 55,3±1,3%) (табл. 2).

Таблица 2 – Данные спирометрии и показатели толерантности к физической нагрузке в зависимости от вида монотерапии: бисопролол или небиволол (M±m)

Показатели	**Исходное определение**	**Бисопролол**	**p ≤**	**Небиволол**

ОФВ$_1$ (%)	62,0±1,6	60,1±1,5	-	60,9±1,3
ИТ (%)	55,4±1,1	55,0±1,2		55,3±1,3
ТШХ (м)	392±4,3	419±2,6 ****	0,01	405±4,1 *
Тяжесть одышки по шкале MRC	2,7±0,3	1,2±0,3 ****	-	1,6±0,4 *
Число случаев	150	75		75

С другой стороны, применение бисопролола документировалось значительно большей степенью повышения толерантности к физической нагрузке и существенным снижением выраженности одышки (табл. 2). Полученные результаты достоверно отличались от исходных.

Показатели, характеризующие изменения качества жизни при монотерапии бисопрололом и небивололом, представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Изменения показателей качества жизни у пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ при монотерапии: бисопролол или небиволол (M±m)

Показатели	**Исходное определение**	**Бисопролол**	**p ≤**	**Небиволол**
Физическое функционирование (PF)	50,5±0,9	67,2±2,0 ****	0,02	60,1±1,9 ****
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	31,5±1,9	46,8±2,8 ****	0,05	39,7±2,1 ***
Боль (P)	46,6±1,6	25,1±1,9 ****	0,05	31,2±2,0 ****
Общее здоровье (GH)	37,0±0,8	49,0±1,5 ****	0,01	44,1±1,1 ****
Жизнеспособность (VT)	45,8±1,1	49,8±1,2 **	-	49,9±1,4
Социальное функционирование (SF)	39,7±0,8	48,5±1,5 ****	-	47,8±1,6 ****
Эмоциональное функционирование (RE)	38,6±2,8	48,0±3,0 *	-	45,9±2,9
Психологическое здоровье (MH)	54,4±0,8	57,8±1,0 *	-	55,4±1,4

Число случаев	150			75

Обычный шрифт – блоки физического компонента здоровья.
Курсив – блоки психического компонента.

Полученные данные позволяют констатировать, что при монотерапии селективными БАБ, спустя 4 месяца, имеет место существенное и достоверное улучшение показателей в блоках физического компонента здоровья, особенно выраженное в группе бисопролол. При этом наибольшие межгрупповые отличия данных зафиксированы в блоке P (боль), итоговые значения которых в группе бисопролол снизились почти в 2 раза [1], а в группе небиволол демонстрировали 1,5-кратное снижение. Итоговые изменения прочих показателей в блоках показателей физического компонента здоровья (RF, RP, GH) найдены менее существенными, варьирующими в пределах 1,2–1,5-кратного увеличения. Межгрупповые сравнения показывали высокую достоверность разницы соответствующих значений.

Менее выраженные, но сходные изменения обнаруживали и показатели блоков психического компонента. При этом существенных, статистически значимых различий между группами бисопролол и небиволол не отмечено. Кроме того, в отличие от данных, характеризующих физический компонент здоровья, здесь показатели блоков VT (жизнеспособность), RE (эмоциональное функционирование) и MH (психологическое здоровье) в группе небиволол обнаруживали лишь некоторую тенденцию к итоговому увеличению, статистически не подтверждаемую.

В целом полученные результаты позволяют констатировать определенное улучшение качества жизни у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ, связанное с пролонгированной терапией небивололом и особенно бисопрололом.

Совокупный анализ полученных результатов, учитывая данные по изменениям качества жизни и спирометрии, позволяют заключать о безопасности длительного применения бисопролола и небиволола в случаях ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения II ФК, сопровождаемой ХОБЛ II-III стадии. Отмеченная при этом тенденция к некоторому снижению ОФВ$_1$ может расцениваться как одно из проявлений естественного прогрессирования ХОБЛ. Несомненным, однако, является существенное субъективное улучшение физического и, в меньшей мере, психического статусов. Особенно примечательно значительное снижение показателей блока P (боль), что указывает на высокую антиангинальную активность БАБ, особенно выраженную в случаях применения бисопролола, сравнительно с небивололом. Сравнительно меньшая степень положительных изменений в блоках психического компонента здоровья, сравнительно с физическими, вероятно, обусловлена возрастом обследованных (в среднем – 62,4 года). Более высокая

достоверность подобной динамики в случаях применения небиволола указывает на предпочтительность применения этого препарата для достижения системного повышения уровня качества жизни.

Большое значение в улучшении показателей качества жизни, несомненно, имеют как повышение толерантности к физической нагрузке, так и снижение выраженности одышки, особенно выраженные при терапии бисопрололом.

Рассматривая изменения показателей частоты аритмий различного вида, сопряженные с применением БАБ, нельзя не отметить сравнительно более широкий спектр влияния бисопролола, несмотря на большую степень селективности этого небиволола, доказанную экспериментально [5; 6], что в данном случае, очевидно, обусловлено сочетанием ИБС с ХОБЛ. Основой подобной особенности, очевидно, является снижение проводимости и возбудимости миокарда ввиду сравнительно большего увеличения экспрессии и аффинности β-рецепторов бисопрололом, что наглядно демонстрируется отмеченным нами уменьшением среднесуточной ЧСС. Обращает на себя внимание отсутствие достоверных итоговых межгрупповых различий в частоте большинства видов предсердных аритмий и высокая достоверная и значительная межгрупповая разница аналогичных показателей при аритмиях желудочкового генеза, что может быть связано с большей селективностью бисопролола. Отсутствие существенных изменений в частоте синусовой брадикардии может свидетельствовать об оптимальности подобранной дозы препаратов.

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать сравнительно большую антиаритмическую и антиангинальную эффективность длительного применения бисопролола сравнительно с небивололом при ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения II ФК, сопровождаемой ХОБЛ II-III, не связанную с какими-либо побочными нежелательными эффектами и сопряженную с существенным повышением показателей качества жизни.

Выводы

1. Пролонгированная терапия ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения II ФК при одновременном наличии ХОБЛ II-III стадии при назначении БАБ с индивидуальной коррекцией дозы препаратов оказывает значительное антиаритмическое и антиангинальное действие, особенно выраженное в случаях применения бисопролола по сравнению с небивололом.
2. Более выраженный антиаритмогенный эффект бисопролола по сравнению с небивололом особенно существенен при желудочковых аритмиях.

3. Положительные кардиальные эффекты терапии бисопрололом и небивололом сопряжены с улучшением показателей качества жизни, более уравновешенным при назначении бисопролола, и не сопровождаются побочными нежелательными влияниями на течение ХОБЛ.

4. Бисопролол может быть рекомендован как предпочтительное средство выбора при терапии стабильной стенокардии напряжения II ФК, сочетающейся с ХОБЛ.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – С. 295.
2. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем // Качественная клиническая практика. – 2010. – № 1. – С. 36-38.
3. Клиническая значимость жалоб и анамнеза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ю. Григорьева // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 110-112.
4. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study / P. Buch // Eur. Resp. J. – 2003. – № 6. – С. 1012-1016.
5. b1-adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H] CGP 12.177 and [125I] iodocyanopindolol bimding studies / A. Bundkirchen // Europ. J. Pharmacol. – 2003. – С. 19-26.
6. Cleophas T.J. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on b1-adrenergic receptors // J. Clin. Med. – 1998. – № 2. – С. 2-8.
7. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology / R.J. Gibbons // American Heart Association task force on practice Guidelines (Commitee on Management of Patientswith Chronic Stable angina). Circulation. – 1999. – № 99. – С. 2829-2848.
8. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease / S. Salpeter // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – № 4. – С. 35-66.

Рецензенты

Ракита Д.Р., д.м.н, профессор, главный врач ГБУ РО ОККД, г. Рязань.

Сычев Д.А., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития Россия, г. Москва.