

Ефективність та безпека небівололу у лікуванні хворих з гострим інфарктом міокарда

О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, О.В. Нечай, М.В. Перепелиця, М.С. Сороківський, О.А. Файник

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

На сьогоднішній день, згідно результатів регресійного метааналізу 82 досліджень, присвячених застосуванню бета-адреноблокаторів у лікуванні хворих з гострим інфарктом міокарда (ІМ), доведена ефективність метопрололу, тимололу, пропранололу та карведілолу для вторинної профілактики у хворих з гострим ІМ. Однак, питання про ефективність застосування представника третього покоління бета-адреноблокаторів, небівололу, у хворих з гострим ІМ залишається не вивченим.

Метою дослідження є порівняння впливу небівололу та метопрололу на клініко-гемодинамічні показники у хворих з гострим Q ІМ передньо-бокової ділянки лівого шлуночка.

Матеріал і методи

В дослідження було включено 56 чоловіків з гострим першим ІМ із зубцем Q, віком до 65 років (середній вік $54,33 \pm 5,02$). Діагноз гострого ІМ встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ та Європейського товариства кардіологів.

Критеріями виключення з дослідження були пізня госпіталізація (після перших 24 годин від початку симптомів захворювання), смерть у перші 24 години від початку гострого ІМ, цукровий діабет, облітеруючі ураження судин з ішемією III–IV ступеня, тяжкі захворювання легень.

Усім пацієнтам призначалась базова патогенетична терапія: гепарин (в тому числі низькомолекулярний), антиагреганти (аспірин і/або клопідогрель), нітрати, статини, іАПФ, поляризуючи суміш. Під час призначення бета-адреноблокатора методом випадкової вибірки хворі розподілені на дві групи. У 1-шу групу увійшли хворі з ІМ ($n=28$), які отримували метопролол у дозі 25–100 мг/добу за два прийоми (в середньому $45,5 \pm 6,9$ мг/добу). 1-ша А група — пацієнти ($n=14$), в яких тромболітична терапія була успішна, 1-ша Б група — пацієнти ($n=14$), яким з різних причин не проводили реперфузійної терапії, або ж вона не була ефективна. 2-га група пацієнтів ($n=28$) отримувала небіволол (Небівал, виробник «Київський вітамінний завод»), (середня доза $4,7 \pm 1,2$ мг/добу). 2-га А група — пацієнти ($n=14$), в яких тромболітична терапія була ефективною, 2-га Б група — пацієнти ($n=14$), яким з різних причин не проводили реперфузійної терапії, або ж вона не була ефективною.

Кожному пацієнту проводилось титрування дози бета-адреноблокатора до досягнення максимально переносимої дози, або дози 10 мг/добу для небівололу та дози 200 мг/добу для метопрололу. Початкова доза складала 1,25 мг один раз на добу для небівололу та 6,25 мг двічі на добу для метопрололу (з перших годин госпіталізації). За умови доброї переносимості препарату, хворий продовжував приймати небіволол в зазначеному дозуванні або метопролол в зазначеному дозуванні двічі на добу. За умови поганої переносимості дозу знижували в 2 рази. Якщо і в цьому випадку відмічалась погана переносимість, то пацієнт припиняв прийом препарату. В подальшому оцінка толерантності і титрування дози бета-адреноблокатора відбувалась кожні 3–5 днів. За умови відсутності побічних явищ, а також ЧСС більше 50 ударів за хвилину і систолічного АТ вище 90 мм рт. ст., дозу збільшували до наступного рівня. Після прийому нової дози бета-адреноблокатора протягом 2 годин велося спостереження за хворим (можливими побічними ефектами) та реєструвалась ЕКГ.

За віком, наявністю артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності групи хворих були співставимі. У всіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь в дослідженні.

Усім пацієнтам проводилось загальноклінічне обстеження та ехокардіографічне дослідження на ехокардіографі Sonoline Versa Plus Siemens (Німеччина).

Контроль за гемодинамічними показниками хворих включав реєстрацію АТ за методом М.С. Короткова і вимірювалась ЧСС.

Біоелектрична активність серця оцінювалась за допомогою ЕКГ в спокої в 12 відведеннях на апараті INNOMED Heart Screen 112D (Угорщина) із швидкістю 50 мм/с (до та через 2 години після першого прийому та зміни дози бета-адреноблокаторів, а також на виписку (17–19 доба ІМ)) та холтерівського моніторування ЕКГ на приладі DiaCard II SOLVAIG (на 5 та 17–19 добу ІМ). Аналізувались характер та частота серцевого ритму (мінімальна, максимальна і середня ЧСС), тривалість інтервалів P–Q і Q–T, шлуночкового комплексу QRS, динаміка кінцевої частини шлуночкового комплексу, а також морфологія зубця Р. Оцінювались також наявність порушень серцевого ритму і провідності.

Толерантність до фізичного навантаження оцінювалась за допомогою 6-хвилинного тесту ходьби на 17–19 добу ІМ.

Окрім цього, оцінювалась безпечність лікування небівололом/метопрололом за допомогою динаміки лабораторних показників загального та біохімічного аналізів крові (креатинін, сечовина, АСТ, АЛТ, білірубін, калій, натрій, глюкоза).

Оцінювалась переносимість небівололу/метопрололу. Критерії оцінки: добра переносимість — відсутність побічних ефектів; задовільна — виникнення побічних ефектів, які не потребували відміни препарату; незадовільна — виникнення побічних ефектів, що вимагали відміни препарату.

Статистичне опрацювання матеріалу проводилось на персональному комп'ютері з використанням пакетів прикладних програм для статистичного аналізу Statistica 6.0 і SPSS 12.0. Результати представлені у вигляді $M \pm m$, де M — середнє значення, m — середнє відхилення.

Результати та їх обговорення

На фоні терапії небівололом систолічний АТ знизився на 13,6% (з $139,0 \pm 10,1$ при поступленні до $120,2 \pm 11,1$ мм рт. ст. на 17–19 добу ІМ; $p < 0,05$), діастолічний — на 11,7% (з $87,1 \pm 5,2$ до $77,2 \pm 6,3$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). В групі пацієнтів на фоні терапії метопрололом систолічний АТ знизився на 18,2% (з $138,2 \pm 11,1$ при поступленні до $110,2 \pm 10,2$ мм рт. ст. на 17–19 добу ІМ; $p < 0,05$), діастолічний — на 15,0% (з $87,3 \pm 5,7$ до $74,2 \pm 4,3$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). Спостерігалось подовження тривалості інтервалу PQ як на фоні терапії небівололом (з $0,18 \pm 0,03$ при поступленні до $0,19 \pm 0,04$ на 17–19 добу ІМ; $p > 0,05$), так і на фоні терапії метопрололом (з $0,18 \pm 0,04$ до $0,19 \pm 0,03$; $p > 0,05$). Тривалість комплексу QRS практично не змінювалась як на фоні терапії небівололом (з $0,09 \pm 0,03$ при поступленні до $0,09 \pm 0,02$ на 17–19 добу ІМ; $p > 0,05$) так і на фоні терапії метопрололом (з $0,09 \pm 0,01$ до $0,09 \pm 0,02$; $p > 0,05$). Толерантність до фізичного навантаження на 17–19 добу ІМ, згідно результатів 6-хвилинного тесту ходьби, не відрізнялась між групами пацієнтів, які вживали небіволол $389,7 \pm 56,8$ м та метопролол $387,9 \pm 57,2$ м ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика ЧСС хворих з гострим ІМ на фоні терапії небівололом та метопрололом на момент виписки (17–19 доба ІМ) за результатами холтерівського моніторування ЕКГ

НЕБІВОЛОЛ									
Хворі після тромболізу	сер ЧСС за добу	мін ЧСС за добу	макс ЧСС за добу	сер ЧСС активний період	мін ЧСС активний період	макс ЧСС активний період	сер ЧСС пасивний період	мін ЧСС пасивний період	макс ЧСС пасивний період
ФВ ≤ 40	$65 \pm 5,7^*$	$59 \pm 5,3$	$96,8 \pm 4$	$70 \pm 6,1$	$57 \pm 5,5$	$96,8 \pm 4^*$	$63,4 \pm 5,5$	$55,6 \pm 5,0$	$84,8 \pm 6,1^*$
ФВ ≥ 40	$63,3 \pm 2,9$	$55,7 \pm 2,9$	$103,5 \pm 13,4$	$71,7 \pm 2$	$55,7 \pm 2,9$	$103,7 \pm 7,1$	$64,3 \pm 2,9$	$51,3 \pm 1,8$	$97,3 \pm 2,9$
Хворі без тромболізу або тромболізіс не був ефективний									
ФВ ≤ 40	$67 \pm 3,6^{**}$	$55,75 \pm 1$	$94,25 \pm 9,8$	$73,2 \pm 3,2$	$55,75 \pm 1$	$97,75 \pm 6,5^{**}$	$67,25 \pm 2,8$	$54,75 \pm 4,2$	$90,25 \pm 8,3^{**}$

ФВ \geq 40	66.7 \pm 3.6	51 \pm 3.1	105.7 \pm 4.6	68.3 \pm 4.3	51 \pm 3.1	100.3 \pm 1.5	62.3 \pm 2.2	50.3 \pm 2.2	97.3 \pm 3.6
МЕТОПРОЛОЛ									
Хворі після тромболізу									
ФВ \leq 40	76.7 \pm 1.2*	58.7 \pm 4.0	112 \pm 2.3	78.3 \pm 0.4	58.7 \pm 4.0	112.7 \pm 2.3*	68.7 \pm 5.2	56.3 \pm 6.1	99.3 \pm 4.8*
ФВ \geq 40	65 \pm 8.9	52.3 \pm 4.8	100 \pm 12.7	68 \pm 9.6	52.3 \pm 4.8	100 \pm 17.7	58 \pm 6.3	48.3 \pm 3.9	88.3 \pm 13.9
Хворі без тромболізу або тромболіс не був ефективний									
ФВ \leq 40	78.7 \pm 8.1**	63 \pm 8.2	98.8 \pm 4	79.7 \pm 7.1	63 \pm 8.2	109.3 \pm 3.5**	74.7 \pm 9.6	62.7 \pm 8.9	109.3 \pm 8.2**
ФВ \geq 40	66.3 \pm 2.9	56.4 \pm 2.9	104.5 \pm 3.4	70.7 \pm 2.1	54.7 \pm 2.9	103.7 \pm 4.1	63.3 \pm 2.5	50.3 \pm 1.8	97.4 \pm 2.9

Примітка.* та ** — $p < 0.05$.

Порівнюючи середню ЧСС за добу, а також максимальну ЧСС в активний та пасивний період у пацієнтів з гострим ІМ і ФВ \leq 40 на 17–19 добу ІМ виявлено тенденцію до зниження показників на фоні терапії небівололом порівняно з метопрололом. Достовірно нижчі показники (див. табл. 1) у пацієнтів на фоні терапії небівололом порівняно з метопрололом, ймовірно, можна пояснити швидшим досягненням вищої дози небівололу (3,5 \pm 0,7) порівняно з еквівалентною дозою метопрололу (50,0 \pm 15,3) у таких хворих.

Оцінюючи антиаритмічну дію терапії небівололом та метопрололом у пацієнтів з гострим ІМ на момент виписки (за результатами добового моніторингу ЕКГ) виявлено виражену їх ефективність. Серед пацієнтів із шлуночковими порушеннями ритму високої градації за Lowп в 4 (66%) з 6 хворих, які отримували небіволол і в 3 (60%) з 5 хворих, які отримували метопролол відмічалась виражена антиаритмічна дія бета-адреноблокаторів.

При дослідженні загального і біохімічного аналізів крові в динаміці не виявлено істотних змін в групах пацієнтів, які отримували небіволол та метопролол.

Оцінюючи переносимість небівололу спостерігались наступні побічні ефекти: брадикардія < 50 ударів/хв на фоні прийому 5 мг небівололу у 2 пацієнтів; гіпотонія < 90 мм рт.ст. на фоні прийому 5 мг небівололу — в 1 пацієнта. Через брадикардію та гіпотонію зниження дози небівололу необхідним було в 3 пацієнтів (12,5%), відміни препарату не потребував жодний із обстежуваних хворих. Загалом, добра переносимість небівололу спостерігалась у 21 (87,5%) пацієнта, задовільна — у 3 (12,5%), незадовільної переносимості не спостерігалось.

Оцінюючи переносимість метопрололу спостерігались наступні побічні ефекти: брадикардія < 50 ударів/хв на фоні прийому 25 мг метопрололу в 1 пацієнта; гіпотонія < 90 мм рт.ст. на фоні прийому 50 мг метопрололу в 2 пацієнтів, та 25 мг — в 1 пацієнта. Через брадикардію та гіпотонію зниження дози метопрололу необхідним було в 4 пацієнтів (16,7%), відміни препарату не потребував жодний із обстежуваних хворих. Загалом, добра переносимість метопрололу спостерігалась у 20 (83,3%) пацієнтів, задовільна — у 4 (16,7%), незадовільної переносимості не спостерігалось.

Висновки

1. За впливом на гемодинаміку, толерантність до фізичного навантаження, а також антиаритмічним ефектом небіволол не поступається метопрололу у хворих з гострим ІМ.
2. У пацієнтів з гострим ІМ і ФВ \leq 40 вдається досягти вищої дози небівололу порівняно з еквівалентною дозою метопрололу, що зумовлює кращий контроль за середньою ЧСС за добу, а також максимальною ЧСС в активний та пасивний період у таких пацієнтів.
3. Відмічається краща переносимість небівололу порівняно з метопрололом у хворих з гострим ІМ.

Список літератури

1. *Верткин А.Л., Вилковський Ф.А., Удалов С.Г. Сравнительная эффективность бета-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией //Российский кардиологический журнал. — 2002. — №4. — С. 44–47.*

2. Воронков Л., Устименко Е. Опыт клинического применения нового бета-адреноблокатора III поколения — небиволета // *Ліки України*. — 2000. — №9. — С. 34–36.
3. Ивлева А.Я. Различия фармакологических свойств бета-адреноблокаторов и их клиническое значение. *Consilium Medicum* 2003. — №5. — С. 641–648.
4. Клиническая и прогностическая значимость терапии современными бета-адреноблокаторами у больных, перенесших инфаркт миокарда /Н.А. Бичан, Е.Ф. Быкова, Я.А. Горбатовский и др. // *Кардиология*. — 2005. — №3. — С. 51–52.
5. Лутай М.И. Клиническое значение частоты сокращений сердца для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Український кардіологічний журнал*. — 2006. — №1. — С. 14–18.
6. *Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers* /J.Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray et al. // *European Heart Journal*. — 2004. — Vol. 25. — P. 1341–1362.

О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, О.В. Нечай, М.В. Перепелиця, М.С. Сороковский, О.А. Файник

Эффективность и безопасность небиволета в лечении больных с острым инфарктом миокарда

Целью исследования было сравнение влияния небиволета и метопролола на клинико-гемодинамические показатели у больных с острым Q инфарктом миокарда (ИМ) передне-боковой области левого желудочка. В исследование было включено 56 мужчин с острым первым ИМ с зубцом Q, в возрасте до 65 лет. В 1-ю группу вошли больные с ИМ (n=28), которые получали метопролол в дозе 25–100 мг/сутки за два приема. 2-я группа пациентов (n=28) получала небиволет (Небивал, производитель «Киевский витаминный завод») в средней дозе $4,7 \pm 1,2$ мг/сутки). По влиянию на гемодинамику, толерантность к физической нагрузке, а также антиаритмическому эффекту небиволет не уступает метопрололу у больных с острым ИМ. У пациентов с острым ИМ и ФВ \leq 40 удается достичь высшей дозы небиволета сравнительно с эквивалентной дозой метопролола, что предопределяет лучший контроль за средней ЧСС в сутки, а также максимальной ЧСС в активный и пассивный период у таких пациентов. Отмечается лучшая переносимость небиволета по сравнению с метопрололом у больных с острым ИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, небиволет, метопролол.

Abrahamovich O., Fainik A., Nechai O., Perepelitsa M., Sorokovskii M., Fainik O.

Efficacy and safety of nebivolol in treatment of patients with acute myocardial infarction

The aim of the study was to compare the effect of nebivolol and metoprolol on clinical and hemodynamic parameters in patients with Q myocardial infarction (MI) of anterior-lateral region of the left ventricle. The study included 56 men with acute first MI with the Q wave aged up to 65 years. Group 1 included patients with MI (n=28) who received metoprolol at a dose of 25–100 mg/day in two divided doses. Patients of Group 2 (n=28) received nebivolol (Nebival manufactured by “Kyiv Vitamin Factory”) at an average dose of $4,7 \pm 1,2$ mg/day). The effect on hemodynamics, exercise tolerance, and antiarrhythmic effect of nebivolol is not inferior to metoprolol in patients with acute MI. In patients with acute MI and ejection fraction \leq 40 the higher dose of nebivolol compared to an equivalent dose of metoprolol may be achieved, which determines better control for the average heart rate at night, as well as maximum heart rate in active and passive period in these patients. There is better tolerability of nebivolol compared to metoprolol in patients with acute MI.

Key words: acute myocardial infarction, nebivolol, metoprolol.