

Оценка эффективности терапии небивололом и бетаксололом пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

В.И. Целуйко, Т.В. Мотылевская, А.Б. Лучков

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространенная аритмия в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, ее распространенность во взрослой популяции составляет 1%, частота встречаемости растет прямо пропорционально возрасту пациента. Известно, что в патогенезе неклапанной ФП принимают участие несколько патофизиологических механизмов. К ним относятся структурные изменения в предсердиях, электрическое ремоделирование, связанное с перегрузкой кардиомиоцитов ионами кальция, активация нейрогуморальных механизмов, оксидативный стресс. Немаловажное значение в развитии и поддержании ФП играет диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), в силу того что левое предсердие является камерой основной «гемодинамической атаки» при диастолической дисфункции. На сегодняшний день лечение ДДЛЖ предполагает уменьшение выраженности симптомов сердечной недостаточности (СН) — основного заболевания, которое приводит к развитию ДДЛЖ. Важное место в схеме терапии пациентов с ДДЛЖ и ФП занимает использование бета-блокаторов, действие которых вызывает удлинение диастолы и улучшение коронарного кровотока и оказывает выраженный антиаритмический эффект.

Выбор бета-блокаторов строго не регламентирован. Было проведено несколько небольших исследований, которые изучали эффективность этих препаратов у пациентов с ДДЛЖ.

Так, в проспективном исследовании изучалось влияние терапии пропранололом в течение 32 мес на частоту развития фатальных исходов и развитие нефатального инфаркта миокарда у 158 пожилых пациентов с СН и фракцией выброса >40. Результаты исследования показали снижение общей смертности на 35% и снижение частоты развития нефатального инфаркта и общей смертности на 37% в группе пропранолола.

В исследовании SENIORS изучалось влияние лечения небивололом на прогноз у пожилых пациентов с СН. Комбинированная конечная точка включала смерть или госпитализацию по кардиоваскулярным причинам. У 752 пациентов (35%) наблюдалась сохранная фракция выброса (>35). Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность лечения небивололом пожилых пациентов с ДДЛЖ, снижение частоты развития конечной точки на 14%. Таким образом, продемонстрирована эффективность лечения бета-блокаторами ДДЛЖ у пожилых пациентов.

Предварительные результаты недавно завершившегося исследования бета-PRESERVE не оправдали ожидаемых результатов относительно эффективности терапии метопрололом сукцинатом у пациентов более молодого возраста (старше 40 лет) с СН и сохранной фракцией выброса (>50), однако исследователи считают, что это связано с неправильным формированием конечных точек.

В другом исследовании изучалось влияние 6-месячного приема атенолола и небиволола на параметры гемодинамики в покое и на пике максимальной физической нагрузки у пациентов с гипертензией и фракцией выброса выше 50%. Оба препарата значительно снижали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) в покое и на высоте нагрузки, но увеличивали отношение максимальных скоростей наполнения Е/А, этот эффект был более выражен в группе небиволола. Также в этой группе фиксировалось более значительное снижение среднего давления в легочной артерии и давления заклинивания в легочной артерии в покое и на высоте нагрузки. В шведском исследовании было зафиксировано увеличение соотношения Е/А после 6-месячного приема карведилола. Исследователи расценили этот факт как позитивное влияние на ДДЛЖ.

Небиволол — бета-блокатор, который обладает вазодилатирующими свойствами за счет стимуляции выработки оксида азота (NO) в сосудистой стенке. Благодаря этим свойствам небиволол не только обладает выраженным антигипертензивным эффектом, но и

способствует снижению преднагрузки на левый желудочек и, следовательно, увеличивает ударный объем. В исследованиях у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка применение небиволола по сравнению с «традиционными» бета-блокаторами (атенололом) улучшало показатели диастолической функции.

Бетаксолол является антигипертензивным, антиангинальным, антиаритмическим средством. Это кардиоселективный блокатор бета-адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности с незначительным мембраностабилизирующим действием. Он конкурентно блокирует катехоламиновые рецепторы периферических тканей, подавляет секрецию ренина. Его основными гемодинамическими эффектами является снижение ЧСС (отрицательное хронотропное действие), замедление AV-проводимости (отрицательное дромотропное действие). Препарат опосредованно снижает возбудимость миокарда желудочков, сократительную способность миокарда (отрицательное инотропное действие), угнетает автоматизм синоатриального узла и возникновение эктопических очагов в предсердиях и AV-соединении. Бетаксолол предупреждает повышение АД в ответ на физическую нагрузку или стресс. Теоретически этот бета-блокатор может эффективно предупреждать развитие и/или замедлять прогрессирование ДДЛЖ.

Учитывая важную роль нарушения диастолической функции в развитии и поддержании ФП, логично предположить, что наиболее выраженный позитивный эффект можно ожидать от применения бета-блокаторов, оказывающих наиболее значимое нормализующее влияние на диастолу.

Нами было проведено исследование, целью которого была сравнительная оценка приема двух бета-блокаторов — небиволола и бетаксолола — на клинико-гемодинамические показатели, характеристики трансмитрального кровотока и течение пароксизмальной/персистирующей неклапанной фибрилляции предсердий.

В исследовании приняли участие пациенты с пароксизмальной и персистирующей формой ФП. Критериями исключения служили диагностированные пороки сердца, нарушения функции щитовидной железы, синдром слабости синусового узла, синдром тахикардии — брадикардии, сопутствующая СН III стадии. Всем пациентам проводили клиническое обследование, которое включало сбор анамнеза, клинический анализ крови, мочи, стандартный объективный осмотр, в том числе измерение АД после 3-минутного отдыха, холтеровский мониторинг ЭКГ, который выполняли в течение 24 ч. Учитывали среднюю продолжительность приступа, частоту приступов за месяц, длительность удержания синусового ритма. Всем пациентам в начале исследования на фоне синусового ритма помимо общепринятого клинического обследования проводили эхокардиографию.

Оценивались размеры камер сердца и показатели трансмитрального кровотока: размер левого предсердия, конечный диастолический размер, фракция выброса, E пик (м/с) — скорость раннего диастолического наполнения; A пик (м/с) — максимальная скорость во время систолы предсердий, E/A — соотношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, IVRT (мс) — время изоволюмического расслабления. Для оценки изменений трансмитрального кровотока и времени изоволюмического расслабления миокарда всем пациентам проводилась фармакологическая проба с небивололом (Небивал, Киевский витаминный завод) и с бетаксололом (Бетакор, Киевский витаминный завод). С целью повышения эффективности терапии мы предприняли попытку индивидуального выбора бета-блокатора на основании динамики показателей диастолической функции до исследования и на максимуме действия препарата после применения первой дозы. Обследование проводили трижды: до приема препарата, на пике концентрации препаратов (через 2 ч после приема Бетакора, через 3 ч после приема Небивала) и в динамике — после 6-месячного лечения. Если на пике концентрации исследуемого препарата показатель E/A составлял 1-2, то пациенту рекомендовали его прием в течение 6 месяцев. В противном случае пациенту повторно проводили пробу с другим препаратом и рекомендовали прием

того лекарства, на высоте действия которого показатель был лучше. Позитивной динамикой считали нормализацию Е/А — 1-2, укорочение IVRT в пределах 100-150 мс. Таким образом, участников исследования (n=62) разделили на две группы — 33 пациента принимали небиволол (Небивал) и 29 человек — бетаксолола гидрохлорид (Бетакор). Дозу препаратов подбирали индивидуально. В группе небиволола все пациенты получали 5 мг препарата в сутки, в группе бетаксолола 20 пациентов получали 20 мг/сут и 9 — 10 мг/сут, средняя доза составила 16,89±0,87 мг/сут. Следует отметить, что оба препарата хорошо переносились и не потребовали отмены в течение всего периода наблюдения. Достоверных статистических различий между исходными клинико-анамнестическими характеристиками пациентов обеих групп и показателями трансмитрального кровотока не было. Все пациенты на протяжении этого периода наблюдения получали антигипертензивную, антиишемическую и антиаритмическую терапию (по показаниям). Группы были сопоставимы по проводимой терапии.

Через 6 месяцев пациенты были повторно обследованы. Оценивали клиническое течение заболевания (частоту развития приступов в месяц, длительность удержания синусового ритма и среднюю продолжительность приступа). Также исходя из жалоб больного и теста с 6-минутной ходьбой диагностировался функциональный класс СН (по NYHA) исходно и в динамике.

В исследовании участвовали 48 (77%) мужчин и 14 женщин (23%). У 22 (35%) определялась пароксизмальная форма ФП, у 40 (65%) — персистирующая. У пациентов определялись симптомы СН (функциональный класс по NYHA — 2,42±0,50) с сохранной систолической функцией левого желудочка, фракция выброса ЛЖ 55,40±0,89%.

Все пациенты получали сопутствующую терапию: 34 (54%) — ингибиторы АПФ, 19 (31%) — сартаны, 24 (39%) — статины, 20 (32%) — антагонисты кальция, 15 (24%) — спиронолактон, 34 (55%) — индапамид и 20 (32%) — амиодарон. В группе небиволола чаще использовались ингибиторы АПФ и спиронолактон. Очевидно, это связано с тем, что в этой группе было больше пациентов с инфарктом в анамнезе (6-18%), хотя количество пациентов с ИБС в анамнезе было одинаковым в обеих группах.

Использовались стандартные методы статистики, в частности вычисление непарного t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя величина, m — ошибка среднего. Для оценки достоверности различий в двух независимых выборках (группы небиволола и бетаксолола) использовали t-тест для независимых выборок, дискриминантный анализ, корреляционный тест с подсчетом коэффициента Пирсона. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Исходные изучаемые показатели и их динамика через 6 месяцев представлены в табл. 1. Результаты исследования свидетельствуют, что оба бета-блокатора эффективно улучшают клиническое течение заболевания. В обеих группах статистически значимо уменьшилась частота развития приступов и их продолжительность, увеличилась продолжительность межприступного периода. Помимо этого, применение препаратов достоверно снижало функциональный класс сопутствующей СН (NYHA), ЧСС, систолическое и диастолическое АД.

В результате проведения фармакологической пробы пациенты были разделены на две группы — небиволола и бетаксолола. Мы провели сравнительный анализ исходных клинико-анамнестических данных пациентов обеих групп с помощью t-теста и определили показатели, которые статистически значимо влияли на попадание пациента в ту или иную группу (табл. 1). Так, в группе небиволола чаще встречались женщины, пациенты с более длительным течением гипертонической болезни, высокими цифрами САД, инфарктом в анамнезе, более высоким классом СН. В группе бетаксолола достоверно чаще встречались пациенты с идиопатической, пароксизмальной формой ФП и с инсультом в анамнезе. Проведенный дискриминантный анализ подтвердил полученные данные. Подтверждена достоверность в отношении наличия гипертонической

болезни, длительности ее существования, инсульта в анамнезе, формы (пароксизмальная или персистирующая) ФП. Тенденция к достоверности была у признака «инфаркт в анамнезе» ($p=0,07$), функционального класса СН ($p=0,09$).

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов						
Параметры	Группа небиволола, n=33		Группа бетаксолола, n=29		p, t-тест	p, дискриминантный анализ
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес		
ЗМужчины/женщины	23 / 10		25 / 4		0,000*	0,21
Возраст	59,94±1,9		56,83±1,75		НД	0,12
Курение	6 (18%)		3 (10%)		НД	0,85
Индекс массы тела	29,2±0,85		28,3±0,90		НД	0,63
Связь аритмии с алкоголем	12 (36%)		12 (76%)		НД	0,97
Наследственность	17 (51%)		8 (27%)		НД	0,77
Гипертензия в анамнезе, %	27 (81%)		22 (76%)		0,016*	0,50*
Длительность гипертензии, годы	15,55±2,13		12,23±4,50		0,023*	0,04*
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	6 (18%)		5 (17%)		НД	0,60
Инфаркт в анамнезе	6 (18%)		1 (0,03%)		0,000*	0,06
Инсульт в анамнезе	4 (12%)		5 (17%)		0,040*	0,05*
Сахарный диабет	5 (15%)		6 (20%)		НД	0,29
Систолическое АД, мм рт. ст.	149,85±3,96	130,0±3,18*	138,93±2,49	128,5±3,08*	0,033*	0,54
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,73±1,63	83,40±1,90*	87,93±1,56	82,62±1,24*	НД	0,61
Идиопатическая форма ФП, %	2 (6%)		8 (27,5%)		0,01*	0,05*
Пароксизмальная форма ФП, %	11 (33%)		11 (38%)		0,000*	0,05*
Персистирующая форма ФП, %	22 (67%)		18 (62%)		НД	0,17
Функциональный класс по NYHA	2,61±0,16	2,08±0,07*	2,48±0,17	2,05±0,06*	0,046*	0,09
Количество приступов/мес	3,51±0,15	0,94±0,60*	4,00±0,60	1,20±0,25*	НД	0,31
Длительность удержания ритма/мес	1,94±0,29	4,94±0,29*	1,24±0,20	4,90±0,30*	НД	0,45
ЧСС, уд/мин	69,21±1,47	59,06±1,38*	66,24±1,29	55,60±1,18*	0,050*	0,65
Левое предсердие, см	4,54±0,08	4,0±0,09*	4,53±0,07	4,52±0,06	НД	0,30
Конечный диастолический размер, см	5,37±0,09	5,20±0,09	5,34±0,09	5,30±0,06	0,017*	0,87
Конечный систолический размер, см	3,76±0,09	3,71±0,08	3,71±0,09	3,67±0,06	0,006*	0,75
Фракция выброса, %	55,97±1,11	57,09±0,91	54,76±1,45	57,86±0,81	0,041*	0,51
Масса миокарда левого желудочка, г	226,52±9,56	223,79±10,35	227,21±10,4	222,70±9,87	НД	0,22
Клиническая группа, (улучшение/ухудшение, n)	22/11 (66%/34%)		21/8 (72%/28%)		НД	0,90
Ингибиторы АПФ	25 (75%)		9 (31%)		0,020*	0,03*
Сартаны	7 (21%)		12 (41%)		0,042*	0,41
Статины	15 (24%)		8 (27%)		НД	0,01*
Спиронолактон	10 (30%)		5 (17%)		НД	0,95
Антагонисты кальция	8 (24%)		12 (41%)		НД	0,53
Индапамид	17 (51%)		17 (58%)		0,026*	0,17
Амиодарон	11 (33%)		9 (31%)		НД	0,77

* $p \leq 0,05$.

Анализ эхокардиографических данных показал, что исходно группы отличались по показателям «конечный систолический» и «конечный диастолический размер», фракции выброса ЛЖ. Через шесть месяцев приема препаратов в группе небиволола достоверно сократился размер левого предсердия (на 12%), в отношении других показателей статистически значимая динамика получена не была.

Одной из задач нашего исследования было определение влияния обоих препаратов на характеристики диастолической функции левого желудочка. Проведенное доплеровское исследование исходно и на максимуме действия препарата позволяет доказать различия влияния используемых бета-блокаторов (табл. 2). Так, в группе бетаксолола отмечено статистически значимое снижение соотношения E/A в пределах нормы и достоверное укорочение IVRT. В группе небиволола напротив, отмечается увеличение показателя E/A, но также в пределах нормальных значений.

Таблица 2. Различия влияния используемых бета-блокаторов на функцию левого желудочка

	Небиволол, исходно	Небиволол, на высоте пробы	Небиволол, через 6 мес	Бетаксолोल, исходно	Бетаксолोल, на высоте пробы	Бетаксолोल, через 6 мес
E	77,95±2,68	80,74±3,29	79,38±4,00	72,65±2,48	81,37±3,48*	75,05±2,71
A	54,77±3,30	53,70±2,53	50,45±1,58	49,62±2,64	51,87±2,35	52,21±2,36
E/A	1,59±0,05	1,91±0,09*	1,83±0,08*	1,61±0,11	1,51±0,08*	1,51±0,09
IVR, мс	0,126±0,001	0,125±0,001	0,127±0,004	0,147±0,001	0,144±0,001*	0,119±0,007**

* p<0,05; ** p<0,01.

Следующий этап статистической обработки включал анализ динамики размеров полостей сердца (данные ЭхоКГ) и трансмитрального кровотока. Также мы просчитали корреляционные взаимосвязи между исследуемыми показателями исходно, на пике действия, в динамике в процессе лечения. Установлены обратные корреляционные связи между изменениями показателей на высоте пробы с размерами полостей через 6 месяцев (изменение пика А на высоте пробы с размером левого предсердия, массой миокарда левого желудочка и КДР). Выявленная связь несильная, но статистически значимая. В отношении IVRT корреляционные связи ни с одним из изучаемых показателей установлены не были.

Таким образом, проведение нагрузочного теста с небивололом позволяет прогнозировать динамику размеров полостей и показателей трансмитрального кровотока через 6 месяцев. При использовании бетаксола четкая зависимость между измерениями на высоте пробы и их динамикой в процессе лечения обнаружена не была.

На основании результатов исследования сделаны следующие выводы.

- С целью удержания синусового ритма предпочтительней использовать небиволол (Небивал) у женщин, а также у пациентов с длительным анамнезом гипертонической болезни, высокими показателями систолического АД, высоким функциональным классом СН и инфарктом в анамнезе.
- У пациентов с идиопатической формой ФП, пароксизмальной ФП и с инсультом в анамнезе с целью профилактики приступов ФП целесообразнее применять бетаксол (Бетакор).
- Сравнительная оценка исследования трансмитрального кровотока на максимуме действия препарата свидетельствует о том, что повышение соотношения E/A на высоте действия небиволола определяет позитивное течение заболевания.
- При применении бетаксола благоприятный прогноз более вероятен при снижении соотношения E/A на пике концентрации препарата.
- Максимальная скорость кровотока во время систолы предсердий на высоте действия бета-блокатора имеет обратную корреляционную связь с динамикой массы миокарда левого желудочка, конечным диастолическим размером и размером левого предсердия. Таким образом, применение и небиволола (Небивала) и бетаксола (Бетакора) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий улучшает клиническое течение заболевания, обеспечивает эффективный контроль ЧСС, АД, уменьшение выраженности симптомов СН, позитивно влияет на диастолическую функцию левого желудочка, что подтверждает целесообразность их назначения у данной категории больных.

Список литературы находится в редакции «Здоровье Украины».

В.І. Целуйко, Т.В. Мотилевська, О.Б. Лучков

Оцінка ефективності терапії небівололом і бетаксоллом пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердя

У дослідженні проведена порівняльна оцінка прийому двох бета-блокаторів — небівололу і бетаксоллу — на клініко-гемодинамічні показники, характеристики трансмітрального кровотоку і перебіг пароксизмальної/персистуючої неклапанної фібриляції передсердь (ФП). Зроблені наступні висновки: з метою утримання синусового ритму прийнятніше використовувати небіволол (Небівал) у жінок, а також у пацієнтів з тривалим анамнезом гіпертонічної хвороби, високими показниками систолічного АТ, високим функціональним класом серцевої недостатності та інфарктом в анамнезі. У пацієнтів з ідіопатичною формою ФП, пароксизмальною ФП і з інсультом в анамнезі з метою профілактики нападів ФП доцільніше застосовувати бетаксолл (Бетакор). Застосування і небівололу (Небівалу) і бетаксоллу (Бетакору) у пацієнтів з неклапанною ФП покращує клінічний перебіг захворювання, забезпечує ефективний контроль ЧСС, АТ, зменшення вираженості симптомів серцевої недостатності, позитивно впливає на діастолічну функцію лівого шлуночка.

Ключові слова: бета-блокатор, небіволол, бетаксолл, фібриляція передсердь, гіпертонічна хвороба.

Tseluiko V., Motylevska T., Luchkov O.

Nebivolol and betaxolol therapy effectiveness evaluation in patients with non-valvular atrial fibrillation

In this study comparative assessment of administration of two beta-blockers — nebivolol and betaxolol, — their clinical and hemodynamic rates, transmitral blood flow characteristics and paroxysmal/persistent non-valvular atrial fibrillation (AF) course was made. The following conclusions were made: to sustain sinus rhythm it is preferable to use nebivolol (Nebival) in women and in patients with a long history of hypertension, high systolic blood pressure, high functional class of heart failure and heart attack in their history. In patients with idiopathic form of AF, paroxysmal AF and a history of stroke to prevent attacks of AF it is better to use betaxolol (Betakor). Administration of both nebivolol (Nebival) and betaxolol (Betakor) in patients with non-valvular AF improves clinical course of disease, provides effective control of heart rate, blood pressure, reduction of the symptoms of heart failure, makes positive effect on left ventricular diastolic function.

Key words: beta-blocker, nebivolol, betaxolol, atrial fibrillation, hypertension.