

## Селективные $\beta$ -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертонией и / или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

S.I.Ovcharenko, I.V.Litvinova, V.I.Makolkin

## Selective $\beta$ -blockers (nebivolol and metoprolol hemisuccinate) in therapy of patients with hypertension and / or ischaemic heart disease and concomitant bronchoobstructive syndrome: evaluation of efficacy and safety

### Summary

The aim of study was to assess safety and efficacy of cardioselective beta-blockers (nebivolol and metoprolol succinate) in patients with hypertension (H) and/or ischaemic heart disease (IHD) and concomitant bronchoobstructive syndrome. The study involved 50 patients with H and/or IHD and concomitant bronchoobstructive syndrome (as a sign of stable COPD and/or asthma of any severity) and a need in  $\beta$ -blockers. Safety of the treatment was evaluated using respiratory symptoms and bronchial obstruction. Antihypertensive effect of  $\beta$ -blockers was assessed by 24-h blood pressure monitoring, antianginal effect was assessed by clinical signs, dose of nitrates, exercise tolerance (6-minute walking test), and Holter ECG-monitoring. Antiarrhythmic effect of  $\beta$ -blockers was evaluated by ECG monitoring. In patients with COPD or asthma, no deterioration in bronchial obstruction was found during treatment with nebivolol (FEV<sub>1</sub>, 71.12  $\pm$  19.95 % at the baseline and 73.19  $\pm$  21.70 % at the end of the study) or metoprolol succinate (FEV<sub>1</sub>, 81.08  $\pm$  22.57 % and 84.58  $\pm$  23.72 %, respectively). High antihypertensive efficacy of  $\beta$ -blockers was seen during the therapy while being a part of combined antihypertensive therapy or as a single-drug therapy. Both drugs significantly decreased systolic and diastolic blood pressure and reduced frequency and severity of angina attacks. Need in nitrates greatly decreased and exercise tolerance significantly increased in the patients. Antiarrhythmic effect of  $\beta$ -blockers was good. Both nebivolol and metoprolol succinate significantly decreased the heart rate. Thus, the study demonstrated safety of nebivolol and metoprolol succinate in patients with H and/or IHD and concomitant bronchoobstructive syndrome needed in administration of  $\beta$ -blockers. The drugs were also safe in patients with severe COPD or asthma and in exacerbations of the diseases not caused by  $\beta$ -blockers.

### Резюме

Проведено исследование безопасности и эффективности применения селективных  $\beta$ -адреноблокаторов (небиволола и метопролола сукцината) у больных с артериальной гипертонией (АГ) и / или ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с бронхообструктивным синдромом. В исследовании участвовали 50 пациентов, страдающих АГ и / или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и / или бронхиальной астмы (БА) любой степени тяжести в состоянии ремиссии и нуждающихся в применении  $\beta$ -адреноблокаторов. Безопасность применения  $\beta$ -адреноблокаторов оценивалась по динамике респираторных симптомов и изменению бронхиальной проходимости (данные клинического и инструментального обследования), антигипертензивный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов – по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), антиангинальный – по динамике клинических проявлений, количеству принимаемых нитратов и толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой), ЭКГ-мониторированию по Холтеру (по его результатам оценивался также антиаритмический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов). В результате проведенного исследования не отмечено ухудшение бронхиальной проходимости вследствие приема небиволола (исходно объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) – 71,12  $\pm$  19,95 %, в конце периода наблюдения ОФВ<sub>1</sub> – 73,19  $\pm$  21,70 %) и метопролола сукцината (исходно ОФВ<sub>1</sub> – 81,08  $\pm$  22,57 %, в конце периода наблюдения ОФВ<sub>1</sub> – 84,58  $\pm$  23,72 %) у пациентов с ХОБЛ и / или БА. Отмечена хорошая антигипертензивная эффективность небиволола и метопролола сукцината в составе комплексной антигипертензивной терапии и в качестве монотерапии: препараты достоверно снижали систолическое и диастолическое АД. Существенно снизились частота и выраженность приступов стенокардии, потребность в приеме нитратов. Достоверно увеличилась переносимость физической нагрузки. Отмечена хорошая урежающая и антиаритмическая эффективность небиволола и метопролола сукцината. Таким образом, проведенное исследование показало безопасность применения небиволола и метопролола сукцината у пациентов с бронхообструктивным синдромом и АГ и / или ИБС при наличии показаний со стороны сердечно-сосудистой системы, а также возможность применения этих препаратов у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ и БА и в период обострения данных заболеваний, не связанный с применением  $\beta$ -адреноблокатора.

В настоящее время  $\beta$ -адреноблокаторы находятся в первых рядах лекарственных средств, применяемых в терапии пациентов с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), нарушениями ритма и хронической сердечной недоста-

точностью. Их эффективность и положительное влияние на прогноз заболеваний не вызывает сомнений. В наступившую эпоху доказательной медицины этому получены подтверждения в многоцентровых международных исследованиях. Несмотря на это

Распределение пациентов по возрасту, полу, сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, ИКЧ

Характеристика пациентов по возрасту, полу, диагнозу, ИКЧ	Группа Н	Группа МС	p
средний возраст, лет	63,50 ± 8,69	60,92 ± 11,01	> 0,05
мужчины, n (%)	9 (34,6)	13 (54,2)	> 0,05
женщины, n (%)	17 (65,4)	11 (45,8)	
ХОБЛ, n (%)	7 (27,0)	10 (41,7)	> 0,05
БА, n (%)	14 (54,0)	9 (37,5)	
ХОБЛ + БА, n (%)	5 (19,0)	5 (20,8)	
АГ + ИБС, n (%)	15 (57,7)	14 (58,3)	> 0,05
АГ, n (%)	10 (38,5)	9 (37,5)	
ИБС, n (%)	1 (3,8)	1 (4,2)	
ИКЧ, пачек / лет	32,23 ± 28,17	39,08 ± 21,89	> 0,05

$\beta$ -адреноблокаторы назначаются менее чем половине пациентов, которым они показаны [1]. Считается, что это связано со сложившимся многолетним предубеждением против  $\beta$ -адреноблокаторов из-за возможности развития различных побочных эффектов. Первой по частоте причиной "неназначения"  $\beta$ -адреноблокаторов является наличие сопутствующего бронхообструктивного синдрома. Учитывая то, что в последние годы отмечается неуклонный рост числа пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой патологии и бронхообструктивных заболеваний, данная проблема становится все более актуальной. Так, сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ИБС составляет около 62 % в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. Уровень смертности от данных заболеваний — более 50 % [2]. Частота встречаемости системной артериальной гипертонии (АГ) у хронических пульмонологических больных колеблется от 4 до 50 % [3–6]. По данным ряда авторов, у больных с ХОБЛ выявляется высокая частота нарушений ритма сердца (от 89 до 92 %) [5, 7, 8], особенно если ХОБЛ сочетается с ИБС (от 80,1 до 96,7 %) [9].

Помимо ХОБЛ, широкой распространенностью также отличается бронхиальная астма (БА) [10], которая в пожилом возрасте часто сочетается с АГ и ИБС. У 19–32 % больных БА имеется сопутствующая АГ или ИБС [11, 12]. По результатам нескольких исследований, сочетание БА и ИБС в старших возрастных группах выявляется в 48–61,7 % случаев [13–15].

Таким образом, возникает терапевтическая дилемма между очевидной клинической пользой применения  $\beta$ -адреноблокаторов и риском развития (либо усугубления) бронхообструкции у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным заболеванием. Появление новых, более эффективных и безопасных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, отличающихся высокой селективностью к  $\beta_1$ -рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития побочных реакций, может быть перспективным направлением лечения этой категории больных. В доступной современной литературе имеется ряд работ по изучению действия селективных  $\beta$ -адреноблокаторов в терапии таких пациентов, но их результаты весьма противоречивы [16–28].

Цель настоящей работы — изучить применение селективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и / или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом в рамках ХОБЛ и / или БА любой степени тяжести в состоянии ремиссии.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали 50 пациентов. Все они случайным методом разделялись на 2 группы в зависимости от применения конкретного  $\beta$ -адреноблокатора: группа небиволола (Н) и группа метопролола сукцината (МС).

Распределение пациентов по возрасту, полу, сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, индексу курящего человека (ИКЧ) представлено в табл. 1. В обеих группах больные были сопоставимы по возрасту, полу, характеру сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии и их сочетанию, ИКЧ. В группу Н вошли 26 человек, в группу МС — 24 человека. После клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентам группы Н назначался небиволол от 2,5 до 5 мг в сутки (в средней суточной дозе  $4,23 \pm 1,18$  мг), пациентам группы МС — метопролола сукцинат от 25,0 до 150 мг в сутки (в средней суточной дозе  $62,50 \pm 33,58$  мг). Практически у всех пациентов препарат добавлялся к комплексной антиангинальной и / или антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ, блокаторы Са-каналов, диуретики и нитраты). В качестве монотерапии небиволол использовался у 7 больных, метопролола сукцинат — у 4 пациентов.

Диагнозы и степень тяжести ХОБЛ и БА соответствовали международным критериям GOLD (*Global Strategy for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2003 г.) и GINA (*Global Initiative for Asthma*, 2002 г.). Диагноз ИБС устанавливался с учетом данных опроса и результатов инструментальных методов: пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ, ЭКГ-мониторирования по Холтеру (ХМ-ЭКГ). Диагноз АГ (эссенциальной) верифицировался данными суточного мониторинга артериального давления (СМАД) с учетом анамнеза и объективного обследования. Стадия болезни и степень повышения артериального давления (АД) основывались на общепринятых

критериях (ВОЗ / МАГ, 1999 г.; ЕОК / ЕОГ, 2003 г.; отечественные рекомендации 2004 г.).

Все пациенты, страдающие БА, получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) с предшествующим использованием бронхолитических препаратов ( $\beta$ -адреномиметики и / или М-холинолитики) или принимали комбинированные препараты (сальметерол / флутиказон или формотерол / будесонид).

Пациенты с ХОБЛ получали стандартную бронхолитическую терапию: ипратропиума бромид либо фенотерол / ипратропиума бромид, либо тиотропия бромид. При тяжелой и крайне тяжелой стадии ХОБЛ добавлялись иГКС; кроме того, пациенты этой категории принимали бронхолитические препараты через небулайзер.

Состояние пациентов (оценка жалоб, физикальное обследование, измерение уровня АД, частоты сердечных сокращений – ЧСС) оценивалось во время ежемесячных визитов в клинику. Кроме того, сами больные регистрировали свое состояние ежедневно в дневниках самонаблюдения, в которые вносили результаты утреннего и вечернего значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) до и после ингаляции бронхолитика, значений АД, ЧСС. Пациенты также отмечали изменения в своем самочувствии. Оценка безопасности применения  $\beta$ -адреноблокаторов проводилась по динамике респираторных симптомов (кашля, мокроты, одышки). Для этого использовались опросники со специальными шкалами, позволяющими перевести качественные характеристики в их количественные аналоги. Оценка жалоб (кашель, продукция мокроты, одышка), предъявляемых пациентом, в зависимости от выраженности, проводилась в баллах, где 0 – отсутствие признака, а 3 балла (при оценке выраженности одышки 5 баллов) – максимальная выраженность симптома. Безопасность также оценивалась по изменению бронхиальной проходимости (данные аускультации, пикфлоуметрии, спирографии, бодиплетизмографии). Исследование ФВД проводилось исходно, через сутки, затем ежемесячно в течение 4 месяцев. Определялись следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>), максимальные объемные скорости потоков после выдоха 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>). Показатели рассчитывались в процентах к должному значению. В динамике оценивались постбронходилатационные значения спирографии. При проведении бодиплетизмографии определялись следующие показатели: общая емкость легких (ОЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), ООЛ / ОЕЛ, общее бронхиальное сопротивление (Raw). Исследование (бодиплетизмография) проводилось исходно и в конце периода наблюдения.

Антигипертензивный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов оценивался на основании данных СМАД, антиангинальный эффект – по динамике клинических

проявлений, количественному приему нитратов и толерантности к физической нагрузке (6-минутный шаговый тест – 6-МШТ). У части больных (14 пациентов в группе Н и 11 больных в группе МС) проводилась ХМ-ЭКГ, по ее результатам оценивался также антиаритмический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов.

В группе Н сочетание БА и АГ было у 7 пациентов (26,9 %), ХОБЛ + БА и АГ – у 3 человек (11,5 %), ХОБЛ + БА и ИБС – у 1 человека (3,8 %), ХОБЛ и АГ + ИБС – у 7 пациентов (26,9 %), БА и АГ + ИБС – у 7 больных (26,9 %), ХОБЛ + БА и АГ + ИБС – у 1 человека (3,8 %). В группе МС сочетанием ХОБЛ и АГ страдал 1 пациент (4,2 %), БА и АГ – 5 человек (20,8 %), ХОБЛ + БА и АГ – 3 пациента (12,5 %), ХОБЛ и ИБС – 1 человек (4,2 %), ХОБЛ и АГ + ИБС – 8 пациентов (33,3 %), БА и АГ + ИБС – 4 человека (16,7 %), ХОБЛ + БА и АГ + ИБС – 2 пациента (8,3 %). Анализ тяжести ХОБЛ и БА показал (на уровне тенденции;  $p = 0,061$ ) некоторое различие в группах: так, в группе Н преобладали пациенты с более тяжелыми формами ХОБЛ и БА.

В группе Н средняя длительность ХОБЛ составила  $8,38 \pm 6,85$  года, БА –  $11,53 \pm 9,94$  года, АГ –  $14,30 \pm 9,60$  года, ИБС –  $7,31 \pm 8,15$  года. В группе МС средняя длительность ХОБЛ составила  $5,87 \pm 3,09$  года, БА –  $5,21 \pm 4,12$  года, АГ –  $12,91 \pm 9,29$  года, ИБС –  $7,20 \pm 5,88$  года.

В группе Н из 16 пациентов с ИБС у 8 человек имелась стенокардия II функционального класса (ФК), из них у 2 больных был инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и экстрасистолия, у 1 пациента – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (п/ф ФП) и экстрасистолия, и у 3 – экстрасистолия. У 2 человек была стенокардия III ФК (из них у 1 больного – экстрасистолия). У 1 пациента в анамнезе имелся ИМ без наличия стенокардии (у него же наблюдались п/ф ФП и экстрасистолия). У 1 пациента ИБС выражалась в наличии п/ф ФП и экстрасистолии, у 1 больного – постоянной формы ФП, у 2 человек – экстрасистолий на фоне атеросклеротического кардиосклероза. У 1 пациента была безболевая ишемия миокарда и экстрасистолия.

В группе МС из 15 пациентов с ИБС у 10 человек имелась стенокардия II ФК (из них у 3 пациентов – ИМ в анамнезе, у 1 больного – п/ф ФП и у 5 человек – экстрасистолия). У 1 пациента была стенокардия III ФК и экстрасистолия. У 1 пациента в анамнезе имелся ИМ без наличия стенокардии, у него же наблюдалась экстрасистолия. У 3 человек ИБС выражалась в наличии экстрасистолии на фоне атеросклеротического кардиосклероза.

Из 25 пациентов с АГ в группе Н у 13 человек имелась 3-я стадия, у 10 человек – 2-я стадия и у 2 больных – 1-я стадия АГ. У 18 пациентов была 3-я степень, у 5 больных – 2-я степень и у 2 человек – 1-я степень повышения уровня АД. Из 23 пациентов с АГ в группе МС у 11 человек имелась 3-я стадия, у 10 человек – 2-я стадия и у 2 больных – 1-я стадия АГ. У 12 пациентов была зафиксирована 3-я степень, у 6 человек – 2-я степень и у 5 больных – 1-я степень повышения уровня АД.

Динамика показателей спирографии на фоне приема небиволола ( $n = 26$ ),  $M \pm SD$ 

Показатель	Исходно	На фоне приема небиволола				
		1 сутки	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
ФЖЕЛ, %	89,46 ± 15,96	91,50 ± 16,66	92,73 ± 16,97	93,19 ± 18,24	89,77 ± 15,10	92,77 ± 19,05
ОФВ <sub>1</sub> , %	71,12 ± 19,95	72,62 ± 19,09	72,54 ± 19,98	73,88 ± 21,62	68,54 ± 17,01	73,19 ± 21,70
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	64,46 ± 14,78	64,23 ± 14,41	63,19 ± 13,90	63,81 ± 13,20	61,96 ± 12,98*	64,96 ± 14,55
СОС <sub>25-75</sub> , %	44,19 ± 22,28	43,58 ± 20,75	41,42 ± 19,46	40,15 ± 17,81	36,58 ± 15,49**	43,42 ± 21,45
МОС <sub>25</sub> , %	63,73 ± 30,96	59,77 ± 26,37	58,85 ± 32,90	60,88 ± 31,69	52,15 ± 28,74***	60,81 ± 29,19
МОС <sub>50</sub> , %	48,23 ± 24,55	44,54 ± 20,23	43,58 ± 27,17	43,31 ± 23,44	39,08 ± 24,56***	47,15 ± 20,85
МОС <sub>75</sub> , %	39,88 ± 17,59	41,92 ± 18,14	36,85 ± 12,44	35,96 ± 15,59	31,65 ± 10,78**	37,85 ± 15,02

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

## Результаты и обсуждение

### Оценка безопасности применения небиволола

Ни в одном из случаев к концу 4-го месяца применения небиволола не было отмечено ухудшение течения ХОБЛ и БА, что свидетельствует о безопасности препарата. Переносимость препарата была хорошей. К концу 4-го месяца лечения не наблюдалось достоверное ухудшение показателей спирографии. В течение 3-го месяца терапии небивололом у 4 пациентов с ХОБЛ (II–IV степеней) были инфекционные обострения и у 3 пациентов с БА (со среднетяжелым и тяжелым течением) также отмечались обострения, обусловленные влиянием аллергенов и психоэмоциональным стрессом, что повлияло на изменения показателей спирографии всей группы Н – достоверно снизились значения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub>, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> (табл. 2). Прием небиволола не отменяли. В период обострения ХОБЛ и БА бронхолитическую терапию усиливали, назначая больным ХОБЛ антибактериальные средства, а пациентам с БА – увеличивая дозы ИГКС. К концу 4 месяцев применения небиволола данные показатели практически достигли исходных значений, а ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ даже превысили их. Увеличение конечных показателей, по-видимому, связано, в первую очередь, с адекватным лечением возникших обострений ХОБЛ и БА.

При анализе динамики показателей бодиплетизмографии у всех пациентов группы Н не отмечены достоверные изменения к концу периода наблюдения по сравнению с исходными данными. При анализе динамики ПСВ выявлено достоверное увеличение данного показателя к концу периода наблюдения по сравнению с исходными данными.

Анализ динамики респираторных симптомов по специальным шкалам выявил положительную динамику: уменьшились кашель с 1,50 до 1,31 баллов, количество отделяемой мокроты с 0,77 до 0,73 баллов, выраженность одышки с 2,62 до 2,58 баллов. Изменений аускультативной картины легких в сторону ухудшения на фоне терапии небивололом отмечено не было, за исключением периодов обострения у больных ХОБЛ и БА.

Таким образом, у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ и БА применение небиволола безопасно при условии динамического наблюдения за клини-

ческим состоянием и показателями ФВД, а также контроля со стороны врача за соблюдением адекватной терапии ХОБЛ и БА пациентом, профилактикой и своевременным лечением обострений данных заболеваний.

### Оценка эффективности применения небиволола

По результатам проведенного исследования небиволол продемонстрировал высокую эффективность в терапии АГ и / или ИБС у пациентов с ХОБЛ и / или БА.

У больных на фоне терапии небивололом существенно снизилась частота и выраженность приступов стенокардии, а также достоверно снизилась потребность в приеме нитросорбида (с  $6,0 \pm 2,0$  до  $2,8 \pm 1,8$  таблетки в сутки;  $p < 0,01$ ).

По данным 6-МШТ выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение пройденного расстояния на фоне терапии с  $400,52 \pm 56,91$  до  $438,58 \pm 66,63$  м, что свидетельствует о повышении толерантности к физической нагрузке. Отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение выраженности одышки по шкале *Borg* при ходьбе с  $3,25 \pm 1,16$  до  $2,23 \pm 1,02$  балла. Выявлено достоверное улучшение в показателях сатурации крови кислородом в покое до проведения 6-МШТ ( $94,77 \pm 1,30$  до  $95,58 \pm 1,14$  %;  $p < 0,001$ ) и в конце ходьбы (с  $95,50 \pm 1,79$  до  $96,58 \pm 1,24$  %;  $p < 0,001$ ).

Небиволол показал хороший антигипертензивный эффект. После 4 месяцев приема препарата в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии у всех пациентов были достигнуты целевые показатели АД, при этом только 3 пациентам в процессе наблюдения (при ежемесячном контроле врачом уровня АД и при изучении дневников самонаблюдения с данными АД) потребовалось увеличение суточной дозы небиволола с 2,5 до 5 мг. По данным СМАД, отмечено достоверное снижение среднесуточного, ночного и дневного систолического и диастолического АД. Препарат также достоверно снижал среднесуточную, дневную и ночную ЧСС.

На фоне лечения небивололом отмечена хорошая урежающая и антиаритмическая эффективность. Достоверно уменьшились значения средней дневной и ночной ЧСС, среднесуточное количество суправентрикулярных экстрасистол, среднесуточное количество желудочковых экстрасистол и число

коротких эпизодов суправентрикулярной тахикардии за сутки.

### Оценка безопасности применения метопролола сукцината

Как и при применении небиволола, на фоне лечения метопролола сукцинатом ни в одном случае не отмечено ухудшение течения ХОБЛ и БА в связи с его использованием. Наблюдалась хорошая переносимость препарата. При изучении динамики показателей спирометрии у всех пациентов группы МС на фоне приема препарата не отмечались достоверные изменения бронхиальной проходимости (табл. 3). Обострение ХОБЛ II степени у 1 пациента, развившееся на фоне респираторной инфекции, и эпизод ухудшения течения БА у 1 пациентки к концу 2-го месяца после начала приема метопролола сукцината, имевший четкую связь с самостоятельным прекращением приема иГКС, не отразились на показателях спирометрии пациентов всей группы МС. Во время лечения обострений заболеваний препарат не отменялся.

Изменения аускультативной картины легких в сторону ухудшения на фоне терапии метопролола сукцинатом отмечены не были, за исключением периодов обострения ХОБЛ и БА. Необходимости в усилении бронхолитической терапии на фоне приема метопролола сукцината не было.

При анализе показателей бодиплетизмографии у всех пациентов группы МС отмечено достоверное снижение значений ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, бронхиального сопротивления. При анализе динамики ПСВ выявлено достоверное увеличение данного показателя к концу периода наблюдения по сравнению с исходными данными. Наблюдалась также достоверная положительная динамика респираторных симптомов: уменьшились кашель (с  $1,46 \pm 1,18$  до  $0,88 \pm 0,61$  балла), количество отделяемой мокроты (с  $0,96 \pm 0,75$  до  $0,67 \pm 0,63$  балла), выраженность одышки (с  $2,42 \pm 1,21$  до  $2,00 \pm 0,83$  балла).

Таким образом, использование метопролола сукцината у пациентов с ХОБЛ и / или БА безопасно; данный препарат может назначаться при наличии показаний со стороны сердечно-сосудистой системы у этой категории больных.

### Оценка эффективности применения метопролола сукцината

Метопролола сукцинат продемонстрировал высокую эффективность в терапии АГ и / или ИБС у

пациентов с ХОБЛ и / или БА. На фоне приема препарата существенно уменьшились частота и выраженность приступов стенокардии. Значительно снизилась потребность в приеме нитросорбида (с  $5,6 \pm 2,2$  до  $2,0 \pm 2,4$  таблетки в сутки;  $p < 0,01$ ).

Применение метопролола сукцината позволило повысить переносимость физической нагрузки: по результатам 6-МШТ выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение пройденного расстояния с  $454,38 \pm 66,12$  до  $478,33 \pm 70,78$  м. Отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение выраженности одышки по шкале Borg при ходьбе с  $3,19 \pm 1,48$  до  $2,04 \pm 1,05$  балла, выявлено достоверное улучшение в показателях сатурации крови кислородом в покое до проведения 6-МШТ (с  $94,71 \pm 1,43$  до  $95,46 \pm 1,32$  %;  $p < 0,001$ ) и в конце ходьбы (с  $95,83 \pm 1,55$  до  $96,50 \pm 1,14$  %;  $p < 0,01$ ).

Метопролола сукцинат продемонстрировал хороший антигипертензивный эффект. После 4 месяцев приема препарата в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии у всех пациентов были достигнуты целевые цифры АД, при этом только 4 пациентам в процессе наблюдения (при ежемесячном контроле врачом уровня АД и при изучении дневников самонаблюдения с данными АД) были увеличены суточные дозы метопролола сукцината. По данным СМАД, отмечено достоверное снижение среднесуточного, дневного и ночного систолического и диастолического АД. Препарат также достоверно снижал среднесуточную, дневную и ночную ЧСС.

Метопролола сукцинат продемонстрировал вполне удовлетворительную урежающую и антиаритмическую эффективность. Средняя дневная и ночная ЧСС достоверно уменьшилась. Сократилось среднесуточное количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, количество коротких эпизодов суправентрикулярной тахикардии.

### Сравнительная оценка безопасности и эффективности применения небиволола и метопролола сукцината

При сравнительной оценке динамики показателей спирометрии и бодиплетизмографии в группах Н и МС достоверные различия не выявлены. Не были обнаружены достоверные различия основных показателей СМАД (среднесуточное, дневное и ночное систолическое и диастолическое АД, среднесуточная, дневная и ночная ЧСС), динамика показателей ХМ-ЭКГ в обеих группах была сопоставима. Досто-

Таблица 3  
Динамика показателей спирометрии на фоне приема метопролола сукцината (n = 24), M ± SD

Показатель	Исходно	На фоне приема метопролола сукцината				
		1 сутки	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
ФЖЕЛ, %	96,33 ± 17,34	98,25 ± 17,89	97,71 ± 17,48	100,75 ± 17,85	95,21 ± 18,47	100,29 ± 15,98
ОФВ <sub>1</sub> , %	81,08 ± 22,57	82,08 ± 20,92	81,17 ± 22,01	82,13 ± 25,67	80,04 ± 24,18	84,58 ± 23,72
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	67,29 ± 15,06	67,75 ± 13,92	66,13 ± 15,20	66,67 ± 15,16	67,13 ± 15,55	67,21 ± 15,11
СОС <sub>25-75</sub> , %	55,54 ± 33,66	54,67 ± 30,46	51,96 ± 29,31	54,58 ± 30,21	54,83 ± 32,41	57,08 ± 31,99
МОС <sub>25</sub> , %	75,67 ± 36,79	75,13 ± 34,64	72,63 ± 35,00	73,96 ± 34,34	71,71 ± 34,60	75,58 ± 33,06
МОС <sub>50</sub> , %	56,21 ± 32,05	59,21 ± 32,98	59,04 ± 33,99	55,17 ± 30,36	57,08 ± 33,14	59,79 ± 32,79
МОС <sub>75</sub> , %	42,54 ± 27,01	44,75 ± 23,55	46,58 ± 26,05	42,13 ± 20,73	48,33 ± 30,95	44,58 ± 21,99

верных различий в отношении влияния небиволола и метопролола сукцината на ЧСС и антиаритмического эффекта также не было.

При сравнении динамики показателей 6-МШТ получено достоверное различие только по пройденному расстоянию ( $p < 0,05$ ). Так, в группе Н пройденное расстояние исходно равнялось  $400,52 \pm 56,91$  м, а на фоне лечения небивололом увеличилось до  $438,58 \pm 66,63$  м; в группе МС оно исходно составляло  $454,38 \pm 66,12$  м, а на фоне терапии метопролола сукцинатом его значение возросло до  $478,33 \pm 70,78$  м. В отношении других показателей достоверные различия не выявлены.

## Заключение

1. Применение небиволола и метопролола сукцината у пациентов с ХОБЛ и БА в сочетании с АГ и / или ИБС безопасно и оправдано при наличии показаний для их назначения со стороны сердечно-сосудистой системы.
2. У пациентов с ХОБЛ и БА среднетяжелого и тяжелого течения применение данных препаратов возможно при условии динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями ФВД, а также контроля со стороны врача за соблюдением пациентом адекватной терапии ХОБЛ и БА, профилактикой и своевременным лечением обострений.
3. Небиволол и метопролола сукцинат обладают хорошей антигипертензивной эффективностью в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии, достоверно снижая систолическое и диастолическое АД и АД. Оба препарата также отличаются антиангинальной эффективностью и достоверно улучшают переносимость физической нагрузки, оказывают активное урежающее и антиаритмическое влияние у пациентов с бронхообструктивным синдромом (ХОБЛ и / или БА).
4. Небиволол и метопролола сукцинат сопоставимы по своей безопасности и эффективности у пациентов с сочетанием АГ и / или ИБС и бронхообструктивного синдрома (ХОБЛ и / или БА).

Таким образом, проведенное исследование показало возможность безопасного применения небиволола и метопролола сукцината у пациентов с бронхообструктивным синдромом и АГ и / или ИБС при наличии показаний со стороны сердечно-сосудистой системы, а также у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ и БА и в период обострения данных заболеваний, не связанный с использованием  $\beta$ -адреноблокаторов.

## Литература

1. Терещенко С.Н., Акимова О.С. Бета-адреноблокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению. Лечащий врач 2003; <http://www.lvrach.ru/doctore/2003/06/4530405/>
2. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного

$\beta$ -блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюл. Сиб. отд-ния РАМН 2003; 3 (109): 36–41.

3. Иванов С.Н. Функциональная диагностика и лечение артериальной гипертонии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
4. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. Существует ли "пульмогенная гипертензия"? Кардиология 2002; 6: 51–54.
5. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 9: 535–538.
6. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. Chest 2003; 123: 222–243.
7. Синопальников А.И., Печатников А.М., Алексеев В.Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 1987; 65 (3): 58–63.
8. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Кучмин А.Н., Недошивин К.Ю. Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилтаземом у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2001; 3: 22–26.
9. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9–12.
10. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология. М.; 2003.
11. Каперко М.А. Кардиоваскулярные и бронхолегочные эффекты при кумулятивном ингаляционном бронхоспазмолитическом у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
12. Козырев А.Г., Жданов В.Ф. Дневные колебания артериального давления и пиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью. Пульмонология 2003; 2: 52–56.
13. Козырев О.А., Борохов А.И. Роль чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия в выявлении потенциальных аритмий и скрытой ишемии миокарда у больных ХНЗЛ с учетом влияния нитроглицерина и сальбутамола. Пульмонология 1993; 1: 49–53.
14. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А., Федорова С.И. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 1999; 9: 52–56.
15. Чичерина Е.Н., Шипицына В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 6: 97–102.
16. Ивашкин В.Т., Синопальников А.И. Кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол и бронхиальная астма. Клин. фармакол. и тер. 1993; 1: 41–42.
17. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения  $\beta$ -блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Тер. арх. 2005; 3: 18–23.
18. van der Woude H.J., Zaagsma J., Postma D.S. et al. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. Chest 2005; 127 (3): 818–824.

19. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И., Моисеев В.С. Применение селективного  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2000; 9: 42–44.
20. Якушин С.С., Огороков В.Г., Лиферов Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность  $\beta_1$ -кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2002; 11: 36–39.
21. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных  $\beta$ -блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. Тер. арх. 2003; 8 (75): 43–47.
22. Цветкова О.А. Безопасность лечения селективным  $\beta$ -блокатором – метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2003; 2 (6): 58–61.
23. Matthys H., Giebelhaus V., von Fallois J. Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation-also for patients with obstructive lung diseases? Z. Kardiol. 2001; 90 (10): 760–765.
24. Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: A randomized, placebo-controlled study. Clin. Drug Invest. 2002; 22 (3): 197–204.
25. Dal Negro R.W., Tognella S., Pomari C. Once-daily nebivolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: A placebo-controlled crossover study. Clin. Drug Invest. 2002; 22 (6): 361–367.
26. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E., Wood-Baker R. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 4: Art. No CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.
27. Salpeter S.S., Ormiston T., Salpeter E. et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 1: Art. No CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.
28. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M.G. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. Chest 2002; 121: 230–241.

Поступила 07.03.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК [626.12-008.331.1-06:616.24-036.12]-085.22