

Ефективність та безпечність небівололу у лікуванні хворих з гострим інфарктом міокарда

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

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: *гострий інфаркт міокарда, небіволол, метопролол*

На сьогоднішній день, згідно результатів регресійного метааналізу 82 досліджень, присвячених застосуванню β -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 β -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, поляризуючі суміш. Під час призначення β -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 β -адреноблокатора до досягнення максимального 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 β -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 β -адреноблокатора протягом 2 годин велось 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 β -адреноблокаторів, а також на виписку (17-19 доба ІМ)) та холтеровського моніторингу 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 P. 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 моніторингу 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±5.7*	59±5.3	96.8±4	70±6.1	57±5.5	96.8±4*	63.4±5.5	55.6±5.0	84.8±6.1*
ФВ ≥40	63.3±2.9	55.7±2.9	103.5±13.4	71.7±2	55.7±2.9	103.7±7.1	64.3±2.9	51.3±1.8	97.3±2.9
Хворі без тромболізу або тромболізіс не був ефективний									
ФВ ≤40	67±3.6**	55.75±1	94.25±9.8	73.2±3.2	55.75±1	97.75±6.5*	67.25±2.8	54.75±4.2	90.25±8.3*
ФВ ≥40	66.7±3.6	51±3.1	105.7±4.6	68.3±4.3	51±3.1	100.3±1.5	62.3±2.2	50.3±2.2	97.3±3.6
МЕТОПРОЛОЛ									
Хворі після тромболізу									
ФВ ≤40	76.7±1.2*	58.7±4.0	112±2.3	78.3±0.4	58.7±4.0	112.7±2.3*	68.7±5.2	56.3±6.1	99.3±4.8*
ФВ ≥40	65±8.9	52.3±4.8	100±12.7	68±9.6	52.3±4.8	100±17.7	58±6.3	48.3±3.9	88.3±13.9
Хворі без тромболізу або тромболізіс не був ефективний									
ФВ ≤40	78.7±8.1**	63±8.2	98.8±4	79.7±7.1	63±8.2	109.3±3.5*	74.7±9.6	62.7±8.9	109.3±8.2*
ФВ ≥40	66.3±2.9	56.4±2.9	104.5±3.4	70.7±2.1	54.7±2.9	103.7±4.1	63.3±2.5	50.3±1.8	97.4±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 небіволулу ($3,5 \pm 0,7$) 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 моніторування ЕКГ) виявлено виражену їх ефективність. Серед пацієнтів із шлуночковими порушеннями ритму високої градації за Lown в 4 (66%) з 6 хворих, які отримували небіволол і в 3 (60%) з 5 хворих, які отримували метопролол відмічалась виражена антиаритмічна дія β -адреноблокаторів.

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

Оцінюючи переносимість небіволулу спостерігались наступні побічні ефекти: брадикардія < 50 ударів/хв на фоні прийому 5 мг небіволулу у 2 пацієнтів; гіпотонія < 90 мм рт.ст. на фоні прийому 5 мг небіволулу – в 1 пацієнта. Через брадикардію та гіпотонію зниження дози небіволулу необхідним було в 3 пацієнтів (12,5%), відміни препарату не потребував жодний із обстежуваних хворих. Загалом, добра переносимість небіволулу 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 небіволулу 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 небіволулу порівняно з метопрололом у хворих з гострим ІМ.

Список літератури

1. Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Удалов С.Г. Сравнительная эффективность β -адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией //Российский кардиологический журнал.- 2002.- №4.- С. 44-47.
2. Воронков Л., Устименко Е. Опыт клинического применения нового β -адреноблокатора III поколения - небилета //Ліки України.- 2000.- №9.- С. 34-36.
3. Ивлева А.Я. Различия фармакологических свойств β -адреноблокаторов и их клиническое значение. Consilium Medicum 2003.- №5.- С. 641-648.
4. Клиническая и прогностическая значимость терапии современными β -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 β -adrenergic receptor blockers /J.Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray et al. //European Heart Journal.- 2004.- Vol. 25.- P. 1341-1362