

# Влияние небиволола на прогноз больных при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких в условиях 5-летнего наблюдения

А.А.Некрасов<sup>1</sup>, Е.С.Тимошенко<sup>2</sup>,  
А.И.Некрасов<sup>2</sup>, М.В.Тимошенко<sup>2</sup>,  
Е.А.Климович<sup>2</sup>, Е.М.Дурыгина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода, Нижний Новгород

*Цель исследования:* изучить выживаемость и частоту госпитализаций при сочетании ИБС, стабильной стенокардии и ХОБЛ на фоне терапии небивололом при 5-летнем наблюдении. *Материалы и методы.* Ретроспективно изучили медицинские документы 92 больных с ИБС, стабильной стенокардией 1–3 ФК и сопутствующей ХОБЛ из числа обследованных до 2013 г. Всех разделили на три группы: 1) не получавшие β-блокаторов (n=40); 2) получавшие небиволол (n=12); 3) получавшие другие β-блокаторы (n=13). Далее оценили межгрупповые различия по смертности и количеству госпитализаций за 5 лет наблюдения. *Результаты.* 1-, 2- и 3-я группы были сопоставимы по исходным клиническим показателям, включая число пациентов с артериальной гипертензией (31 (77,5%), 10 (83,3%) и 11 (84,6%),  $p>0,05$ ). Отмечена небольшая частота назначения β-блокаторов врачами амбулаторного звена при сочетанной патологии (38,5%). Исходно средние групповые значения фракции выброса были в пределах нормы; NT-pro-BNP превышал пороговое значение 125 пг/мл у всех больных, средний уровень эндотелина-1 был сопоставимо повышен во всех группах ( $p=0,86$ ). При пятилетнем наблюдении установлена большая смертность от всех причин в 1-й (контрольной) группе по сравнению с когортой больных «с β-блокаторами» (30,5% и 7,7%,  $p=0,032$ ). Наиболее частой причиной смерти больных, не получавших β-блокаторы, стали сердечно-сосудистые события (17,5%), в том числе декомпенсация ХСН (7,5%). В группе небиволола летальных исходов не было; имелось снижение числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, в 2,1 раза по сравнению с группой «без β-блокаторов», и в 1,8 раза по сравнению с пациентами, получавшими другие β-блокаторы. *Заключение.* Длительный прием небиволола при сочетании ИБС и ХОБЛ

способствует снижению сердечно-сосудистой смертности и нуждаемости больных в госпитализациях.

*Ключевые слова:* небиволол, ИБС, ХОБЛ, смертность, госпитализации.

## The Effect of Nebivolol on the Prognosis for Patients with a Combination of Coronary Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Under the Conditions of 5-year Follow-up

A.A.Nekrasov<sup>1</sup>, E.S.Timoschenko<sup>2</sup>,  
A.I.Nekrasov<sup>2</sup>, M.V.Timoschenko<sup>2</sup>,  
E.A.Klimovich<sup>2</sup>, E.M.Durygina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №5 of the Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod

*Objective:* To study the survival and hospitalization rates in a combination of coronary artery disease, stable angina, and COPD during nebivolol therapy with a 5-year follow-up. *Materials and methods.* Medical records of 92 patients with coronary artery disease, stable angina, 1–3 FC, and concomitant COPD among the examined before 2013 were retrospectively studied. The patients were divided into three groups: 1) not receiving β-blockers (n=40); 2) treated with nebivolol (n=12); 3) receiving other β-blockers (n=13). The intergroup differences in mortality and number of hospitalizations over 5 years of follow-up were further assessed. *Results.* Groups 1, 2, and 3 were comparable in baseline clinical indicators, including the number of patients with hypertension (31 (77.5%), 10 (83.3%), and 11 (84.6%),  $p>0.05$ ). A small frequency of β-blocker prescription by ambulatory physicians in case of comorbidity was noted (38.5%). Initially, the average group values of the ejection fraction were within the normal range; NT-pro-BNP exceeded the threshold value of 125 pg/ml in all patients, the mean level of endothelin-1 was comparatively elevated in all groups ( $p=0.86$ ). During the 5-year follow-up, a higher mortality from all causes was established in the 1st (control) group compared to the cohort of patients with “β-blockers” (30.5% and 7.7%,  $p=0.032$ ). Cardiovascular events (17.5%), including CHF decompensation (7.5%), became the most frequent cause of death in patients who did not receive β-blockers. There were no fatal outcomes in the nebivolol group; there was a decrease in the number of hospitalizations associated with CHF decompensation, 2.1 times as compared with the group without β-blockers, and 1.8 times as compared with patients who received other β-blockers. *Conclusion:* Long-term use of nebivolol in patients with a combination of coronary artery disease and COPD contributes to the reduction of cardiovascular mortality and the need of hospitalization.

*Keywords:* nebivolol, ischemic heart disease, COPD, mortality, hospitalization.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) нередко сочетаются, что требует особого подхода к выбору

терапии, включая назначение таких потенциально полезных препаратов, как  $\beta$ -блокаторы [1–4].

Однако в широкой врачебной практике  $\beta$ -блокаторы назначаются больным с сочетанной патологией значительно реже, чем это действительно необходимо, из-за опасений по поводу их негативного побочного влияния на дыхательную систему [5, 6]. При этом часто недооценивают позитивную роль кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов (например, бисопролола или небиволола), применение которых при сочетании ХОБЛ и ССЗ поощряется всеми международными клиническими рекомендациями, как кардиологическими, так и пульмонологическими [7, 8].

Благоприятное влияние кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов на течение ССЗ и на состояние миокарда подтверждается рядом научных работ. Например, в рамках исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) было доказано, что применение  $\beta_1$ -селективного блокатора небиволола у пожилых больных с сердечной недостаточностью с сохраненной и со сниженной фракцией выброса достоверно снижает риск наступления «конечной точки», в качестве которой рассматривались смерть от любых причин и/или госпитализация в связи с ССЗ [9]. По сравнению с препаратами предыдущего поколения, небиволол снижает центральное пульсовое давление и ригидность стенок аорты [10], стимулирует выделение клетками эндотелия оксида азота [11], что способствует вазодилатации и процессу раннего диастолического расслабления левого желудочка (ЛЖ), а также улучшает диастолическую функцию сердца в целом [17].

Помимо этого, небиволол, при продолжительном использовании, может благоприятно влиять и на состояние дыхательной системы, что не столь широко известно и не всегда учитывается практикующими врачами. Механизм реализации этого влияния до конца не изучен; возможно, имеет значение тот факт, что длительное применение  $\beta$ -блокаторов ведет к повышению плотности  $\beta_2$ -адренорецепторов в органах мишенях, к росту их чувствительности к бронходилатирующим стимулам; при этом собственный  $\beta_2$ -блокирующий эффект селективных  $\beta_1$ -блокаторов крайне мал [12]. Обзоры ряда рандомизированных контролируемых исследований по использованию селективных  $\beta_1$ -блокаторов показали отсутствие побочных респираторных явлений у больных с ХОБЛ при краткосрочном [13] и более длительном наблюдении [14]. Кроме того, многоцентровые обзорные проспективные исследования показывают способность  $\beta$ -блокаторов снижать риск обострений у больных ХОБЛ, независимо от степени бронхиальной обструкции, в отличие от таких часто применяемых при ССЗ препаратов, как ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов [15], что значительно улучшает прогноз данных пациентов [16].

С учетом перечисленного, представляется очевидной потенциальная польза применения селективного  $\beta_1$ -блокатора небиволола у больных с сочетанием стабильных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и ХОБЛ, в том числе на фоне часто имеющейся у таких больных артериальной гипертензии (АГ). Подобная терапия могла бы оказать благоприятное влияние на многие риски, связанные как с сердечно-сосудистой, так и с бронхолегочной патологией, при минимальной вероятности ухудшения бронхиальной обструкции. Вместе с тем, до настоящего времени в литературе недостаточно работ, которые изучали бы влияние терапии небивололом на прогноз больных с сочетанием ИБС, стабильной стенокардии и ХОБЛ, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: изучить показатели выживаемости и частоты госпитализаций при сочетании ИБС, стабильной стенокардии и ХОБЛ на фоне терапии небивололом при 5-летнем наблюдении.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе городского кардиологического диспансера ГКБ №5 Нижнего Новгорода; одной из основных задач данного медицинского подразделения является амбулаторное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистой патологией.

Работа носила ретроспективный наблюдательный характер, с использованием данных детального обследования пациентов с сочетанной патологией, проводившегося на базе кардиологического диспансера в период до 2013 г., и имевшего целью изучить особенности состояния сердца, нейрогормональных и иммунновоспалительных систем при ИБС и ХОБЛ [18].

На первой стадии работы была ретроспективно проанализирована медицинская документация 92 больных с сочетанной патологией, обращавшихся в кардиологический диспансер в указанный период времени. Критериями включения были наличие ИБС, стабильной стенокардии 1–3 ФК и сопутствующая ХОБЛ при первичном обследовании. В исследование не включали больных с тяжелой сопутствующей соматической патологией, сахарным диабетом 1-го типа, нарушениями мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией и клинически значимыми аритмиями. В зависимости от характера назначавшейся терапии, пациенты были подразделены на три группы сравнения: 1) не получавшие  $\beta$ -блокаторов в составе комплексного лечения; 2) получавшие небиволол; 3) получавшие другие  $\beta$ -блокаторы (карведилол/метопролол/бисопролол). При дальнейшем изучении медицинской документации было установлено, что у 27 из них за прошедшие годы характер терапии изменился (применительно к  $\beta$ -блокаторам), и они были исключены из последующего анализа. В итоге в 1-ю группу вошло 40 пациентов, во 2-ю – 12, в 3-ю – 13 больных (всего 65 пациентов с сочетанной патологией).

Группы наблюдения были сопоставлены по имеющимся на момент первичного обследования клинико-демографическим параметрам, инструментальными лабораторными маркерам сердечно-сосудистого риска.

Далее, с помощью медицинской документации и телефонных контактов, были проанализированы смертность больных от всех причин при различных видах лечения, а также количество госпитализаций на протяжении 5 лет от момента первичного обследования (среднее по группе число госпитализаций, а также количество госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН; отдельно анализировали число госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ).

Исходно 1-, 2- и 3-я группы наблюдения были сопоставимы по возрасту (58,7±8,32, 64,7±10,33 и 59,0±9,34 года), полу (мужчин – 29 (72,5%), 7 (66,7%) и 8 (61,5%)), функциональному классу стенокардии – 2,0±0,99, 2,5±1,02 и 2,5±1,05), долям больных с артериальной гипертензией (31 (77,5%), 10 (83,3%) и 11 (84,6%)), сахарным диабетом 2 типа (3 (7,5%), 1 (8,3%) и 1 (7,7%)), постинфарктным кардиосклерозом (11 (27,5%), 4 (33,3%) и 4 (30,8%)),  $p \geq 0,05$  во всех случаях.

Все больные получали терапию ХОБЛ согласно принятым стандартам. Кроме того, группы были близки по характеру проводимой терапии ИБС (кроме  $\beta$ -блокаторов); в том числе ингибиторы ИАПФ или сартаны принимали 34 (85,0%), 10 (83,3%) и

Клинические исходы в группах пациентов с ИБС и ХОБЛ в зависимости от проводимой терапии β-блокаторами				
Показатель	Не получавшие β-блокаторы (n=40)	Получали небиволол (n=12)	Получ. др. β-блокаторы (n=13)	p
Всего умерло, абс (%)	12 (30,0%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0,032
СС смерть, в т.ч.	7 (17,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Инфаркт миокарда	2 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
ОНМК	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Внезапная коронарная смерть	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Декомпенсация ХСН	3 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Др. причины	5 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,72
Дыхательная недостаточность	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Травмы	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Алкогольная интоксикация	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	–
Причина не известна	3 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Количество госпитализаций	5,5±0,944	4,3±0,849	4,9±0,902	0,001

Рис. 1. Кривая выживаемости пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, не получавших β-блокаторы (по методу Каплана–Мейера)

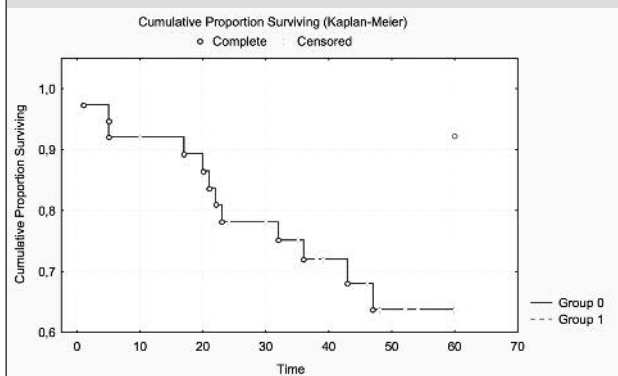
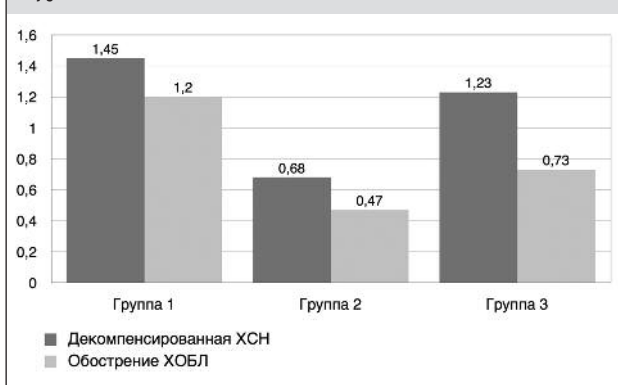


Рис. 2. Относительное количество госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН и с обострением ХОБЛ в 1-, 2- и 3-й группах



9 (62,9%) больных, антагонисты кальция – 19 (47,5%), 7 (58,3%) и 7 (53,8%) пациентов, статины – 21 (52,5%), 6 (50,0%) и 6 (46,1%) человек, соответственно,  $p \geq 0,05$  во всех случаях. 26 больных 1-й группы (65,0%), получали в составе комплексной терапии ритм-урежающие препараты (недигидропиридиновые антагонисты кальция или ивабрадин). Следует отметить, что ивабрадин в дополнение к β-блокаторам во 2-й и 3-й группах наблюдения не применялся. Нитраты по потребности получали все включенные в исследование больные.

При первичном осмотре всем больным проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Уровень NT-pro-BNP оценивали иммунохимическим методом с помощью анализатора Elecsys фирмы Roche Diagnostics. Эндотелиальную функцию оценивали по уровню вазоактивного медиатора эндотелина-1 (ЭТ-1), для чего был использован иммуноферментный набор компании

БиоХимМак. Общую оценку состояния бронхиальной проходимости оценивали методом спирометрии, в том числе по объему форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>). Состояние сердца исследовали путем эхокардиографии. Оценку структурных особенностей левых отделов сердца проводили по стандартным методикам с расчетом индекса левого предсердия (ИЛП), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ) и других параметров. Для оценки глобальной сократимости миокарда использовали показатель фракции выброса левого желудочка (ФВ).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Данные представлены как Mean±SD (Mean – среднее, SD – стандартное отклонение). При сравнительном анализе для качественных показателей использовали метод  $\chi^2$  и критерий Фишера, для количественных параметров при сравнении трех групп – метод Kruskal-Wallis ANOVA. При оценке исходов строили кривые Каплана-Мейера; для их сравнения использовали лог-ранговый критерий и метод Гехана. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Ретроспективная оценка терапии, которая назначалась практическими врачами амбулаторного звена пациентам с сочетанной патологией, показала относительно небольшую частоту применения β-блокаторов у больных с ИБС при наличии у них ХОБЛ (38,5% случаев); при этом доля пациентов, которым был назначен высокоселективный препарат небиволол, оказалась еще более низкой и не превысила 18,5%. Выявленная тенденция ограниченного применения даже селективных β-блокаторов на фоне ХОБЛ, по-видимому, связана с субъективным фактором (переоценка практикующими врачами риска побочных эффектов со стороны дыхательной системы), что нередко встречается и в мировой практике [5, 6]. При этом, как уже отмечалось, 65% пациентов 1-й группы наблюдения получали урежающие сердечный ритм препараты (недигидропиридиновые антагонисты кальция или ивабрадин).

Как уже отмечалось, 1-, 2- и 3-я группы пациентов были сопоставимы по большинству изученных клинико-демографических параметров ( $p \geq 0,05$ ). При этом однако имелись тенденции к назначению небиволола более пожилым людям ( $58,7 \pm 8,32$ ,  $64,7 \pm 10,33$  и  $59,0 \pm 9,34$  года, соответственно,  $p = 0,09$ ), возможно, из-за известных данных о его дополнительных позитивных эффектах на ряд показателей состояния сердечно-сосудистой системы [9, 10, 11, 17]. Кроме того, имелась слабая, но закономерная тенденция к более частому назначению любых β-блокаторов пациентам

с большей тяжестью ИБС (по функциональному классу стенокардии,  $\beta=0,16$ ).

С точки зрения степени бронхиальной обструкции, при первичном обследовании значимых межгрупповых различий по данным спирометрии не было, при недостоверно более низких значениях ОФВ<sub>1</sub> среди лиц, в лечении которых  $\beta$ -блокаторы было решено не использовать (ОФВ<sub>1</sub> в 1-, 2- и 3-й группах, соответственно,  $62,0\pm 20,30$ ;  $71,8\pm 16,21$  и  $70,3\pm 18,27\%$  соответственно,  $p=0,15$ ).

Структурное состояние сердца было сходным во всех группах; при этом ИЛП в 1-, 2- и 3-й группе составил  $2,2\pm 0,28$ ,  $2,3\pm 0,33$  и  $2,3\pm 0,31$  см/м<sup>2</sup>,  $p=0,32$ ; ИММ, соответственно,  $124,0\pm 47,81$ ,  $128,9\pm 49,24$  и  $130,3\pm 56,25$  г/м<sup>2</sup>,  $p=0,98$ , что говорит об отсутствии существенных исходных различий по степени сердечно-сосудистого ремоделирования.

Систолическая функция сердца, судя по средним значениям фракции выброса левого желудочка, ни в одной из групп не обнаруживала существенных отклонений от нормы (ФВ в 1-, 2- и 3-й группе –  $56,1\pm 11,29$ ;  $50,7\pm 11,01$  и  $51,3\pm 10,73\%$ ,  $p=0,12$ ), при том что уровень NT-pro-BNP превышал пороговое значение 125 пг/мл у всех больных, достигая в среднем  $501,0\pm 502,74$ ;  $635,9\pm 570,25$  и  $554,3\pm 509,37$  пг/мл, соответственно,  $p=0,73$ ). Полученные результаты косвенно подтверждают тот факт, что во всех трех группах сравнения преобладали пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса.

Характерной чертой сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является формирование и прогрессирование нарушений диастолы ЛЖ. По последним данным [19–22], патогенетическую основу для развития СНсФВ создают такие механизмы, как активация системного воспаления, изменения миокарда (фиброз, нарушения экстрацеллюлярного матрикса, гипертрофия), микроваскулярная ишемия, коморбидные состояния и, особенно, эндотелиальная дисфункция.

Важно отметить, что в изучаемой популяции больных с сочетанной патологией риск подобных нарушений был изначально высок, поскольку у ИБС, и АГ (имевшаяся у большинства пациентов), и хроническая бронхолегочная патология часто ассоциируются с дисфункцией эндотелия. С учетом этого, представляется закономерным, что средний уровень основного лабораторного маркера эндотелиальной дисфункции ЭТ-1 превышал нормальные значения во всех группах наблюдения, при том, что достоверные межгрупповые различия по нему не прослеживались (в 1-, 2- и 3-й группе –  $0,7\pm 1,79$ ;  $0,8\pm 1,14$  и  $0,7\pm 1,63$  фмоль/мл, соответственно,  $p=0,86$ ). Отсутствие значимых различий по ЭТ-1 подтверждает сходную степень и направленность изменений, а также сопоставимый патогенетический базис для формирования диастолической дисфункции и других кардиоваскулярных сдвигов во всех трех группах наблюдения.

Небиволол, в свою очередь, характеризуется важными позитивными сосудистыми эффектами, в том числе способностью стимулировать выделение клетками эндотелия оксида азота [11], процессы вазодилатации и раннего диастолического расслабления ЛЖ [17]. Таким образом, имеются весомые теоретические предпосылки ожидать положительного влияния длительной терапии небивололом на функциональное состояние эндотелия и миокарда, что может дополнительно тормозить развитие ХСН и снижать риск неблагоприятных исходов, включая декомпенсацию СНсФВ и летальные осложнения.

Итак, во все группы наблюдения вошли больные с сочетанием ИБС и ХОБЛ, в большинстве случаев имеющие ХСН с сохраненной фракцией выброса, сходную выраженность сосудистых нарушений, ремоделирования миокарда и бронхиальной обструкции. Помимо этого, они были сопоставимы по тяжести ИБС, характеру коморбидной патологии и проводимой терапии (кроме лечения  $\beta$ -блокаторами), а также по демографическим показателям (за исключением близкой к достоверной тенденции к назначению небиволола более пожилым больным). Все перечисленное позволяет считать, что любые возможные различия по клиническим исходам с наибольшей вероятностью связаны с особенностями проводимой терапии  $\beta$ -блокаторами.

Клинические исходы во всех группах при пятилетнем наблюдении представлены в таблице. Обращает внимание достоверно более высокая смертность от всех причин в 1-й (контрольной) группе по сравнению с когортой больных «с  $\beta$ -блокаторами» ( $30,5\%$  и  $7,7\%$ ,  $p=0,032$ ), что говорит о благоприятном прогностическом эффекте их продолжительного приема. При этом наиболее частой причиной смерти больных, не получавших  $\beta$ -блокаторы, стали сердечно-сосудистые события ( $17,5\%$ ), особенно декомпенсация ХСН ( $7,5\%$ ). Среди принимавших  $\beta$ -блокаторы пациентов не зарегистрировано смертей от ССЗ, но один больной скончался по другим причинам ( $7,7\%$ ). В группе небиволола летальных исходов не было.

Дополнительно провели оценку кумулятивной выживаемости по методу Каплана–Мейера, результаты чего наглядно представлены на рис. 1. На нем отображена кривая выживаемости пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, не получавших  $\beta$ -блокаторы; кроме того, отдельной точкой проиллюстрирована выживаемость больных на фоне различных  $\beta$ -блокаторов (единственный летальный исход). Результаты оценки группы небиволола, где выжили все больные, на рисунке закономерно отсутствуют. При сопоставлении выживаемости среди лиц в группах 1 и 3 различия носили статистически значимый характер ( $p=0,023$  по критерию Гехана).

По-видимому, длительный (в течение 5 лет), прием  $\beta$ -блокаторов и, особенно, небиволола, при сочетанной патологии приводит к улучшению выживаемости этой категории больных, ассоциируется с тенденцией к снижению сердечно-сосудистой смертности, без увеличения числа летальных исходов, связанных с прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Назначение небиволола ассоциировалось с наибольшим снижением среднего количества госпитализаций на одного больного за 5-летний период наблюдения ( $p=0,001$ , см. таблицу), а также госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН ( $p=0,008$ , рис. 2) и с обострением бронхолегочного заболевания ( $p=0,018$ , рис. 2).

В результате на фоне длительного приема небиволола было достигнуто снижение числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН в среднем в 2,1 раза по сравнению с больными, не принимавшими  $\beta$ -блокаторы, и в 1,8 раза по сравнению с пациентами, получавшими другие  $\beta$ -блокаторы в составе комплексной терапии.

Очевидно, одной из возможностей улучшить прогноз при сочетанной патологии является более широкое использование небиволола и других селективных  $\beta$ -блокаторов в клинической практике, в том числе путем повышения информированности врачей первичного звена о позитивных прогностических эффектах селективных  $\beta$ -блокаторов при ИБС и ХОБЛ.

## Заключение

Длительный прием небиволола пациентами с сочетанием ИБС и ХОБЛ способствует улучшению их выживаемости, снижению сердечно-сосудистой смертности и нуждаемости в госпитализациях (в том числе за счет значительного уменьшения риска требующей стационарного лечения декомпенсации ХСН). Более широкое использование селективных  $\beta$ -блокаторов в клинической практике могло бы существенно улучшить прогноз больных с сочетанной патологией.

## Литература

- Кадаева Д.А., Масуев К.А., Ибрагимова М.И. Оценка эффективности и безопасности применения селективных  $\beta$ -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста. Пульмонология. – 2009. – № 5. – С. 68–72. / Kadaeva D.A., Masuev K.A., Ibragimova M.I. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeneniya selektivnykh  $\beta$ -adrenoblokatorov nebiivolola i bisoprolola pri narusheniyakh ritma serdtsa u bol'nykh KHOBL pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Pul'monologiya 2009; 5: 68–72. [in Russian]
- Котляров А.А., Мосина Л.М., Чибисов С.М., Селезнева Н.М., Шмырева М.В., Ефремова Е.Н., Суроткина С.А. Эффективность небиволола у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 44–48. / Kotlyarov A.A., Mosina L.M., Chibisov S.M., Selezneva N.M., Shmyreva M.V., Efremova E.N., Surotkina S.A. Effektivnost' nebiivolola u bol'nykh s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i sputstvuyushchey khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh. Klinicheskaya meditsina. 2011; 1: 44–48. [in Russian]
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Место  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 57–63. / Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Mesto  $\beta$ -adrenoblokatorov v lechenii serdечно-sosudistyykh zabolevaniy u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh. Kardiologiya. 2012; 12: 57–63. [in Russian]
- Sessa M., Mascolo A., Mortensen R.N., Andersen M.P., Rosano G.M.C., Capuano A., Rossi F., Gislason G., Enghusen-Poulsen H., Torp-Pedersen C. Relationship between heart failure, concurrent chronic obstructive pulmonary disease and beta-blocker use: a Danish nationwide cohort study. Eur J Heart Fail. 2018 Mar; 20 (3): 548–556. doi: 10.1002/ejhf.1045
- Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective  $\beta$ -blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 4: CD003566.
- Lipworth B., Skinner D., Devereux G., et al. Underuse of  $\beta$ -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Heart. 2016; 102: 1909–1914. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309458.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012; 33 (14): 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
- Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 347–365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
- van Veldhuisen D.J., Cohen-Solal A., Bohm M., et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) J Am Coll Cardiol. 2009; 53: 2150–2158. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.046
- Taylor J., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013; 34 (28): 2108–2109.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric-oxide mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press. 2004; 13: 18–33. doi: 10.1080/08038020410016548
- Ormiston T.M., Salpeter S.R. Beta-blocker use in patients with congestive heart failure and concomitant obstructive airway disease: moving from myth to evidence-based practice. Heart Fail Monit. 2003; 4 (2): 45–53.
- Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002; 4: CD002992
- Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 4: CD003566
- Bhatt S.P., Wells J.M., Kinney G.L., et al.  $\beta$ -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. Thorax. 2016; 71 (1): 8–14. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207251
- Short P.M., Lipworth S.I.W., Elder D.H.J., et al. Effect of  $\beta$ -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. BMJ. 2011; 342: d2549. doi: 10.1136/bmj.d2549
- Dogan A., Karabacak M., Tayyar S., Erdogan D., Ozaydin M. Comparison of the effects of carvedilol and nebivolol on diastolic functions of the left ventricle in patients with non-ischemic heart failure. Cardiol J. 2014; 21: 76–82. doi: 10.5603/CJ.a2013.006
- Некрасов А.А. Иммуновоспалительные механизмы в ремоделировании сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. – № 1. – С. 42–46. / Nekrasov A.A. Immunovospalitel'nye mekhanizmy v remodelirovanii serdtsa u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'. 2011; 12 (1): 42–46. [in Russian]
- Lim S.L., Lam C.S., Segers V.F. et al. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. Eur Heart J. 2015; 36: 2015–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv132
- Franssen C., Chen S., Unger A., Korkmaz H.I., De Keulenaer G.W. et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2016 (4): 312–24. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
- Pries A.R., Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? Eur Heart J. 2017; 38 (7): 478–488. doi: 10.1093/eurheartj/ehv760
- Garg A., Virmani D., Agrawal S., Agarwal C., Sharma A., Stefanini G., Kostis J.B. Clinical Application of Biomarkers in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Review. Cardiology. 2017; 136 (3): 192–203. doi: 10.1159/000450573

### Сведения об авторах:

**Некрасов Алексей Анатольевич** – д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. E-mail: anekrassov@mail.ru

**Тимошенко Елена Сергеевна** – заведующая городским кардиологическим диспансером Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода». E-mail: timoshenko.gkdo@yandex.ru

**Некрасов Андрей Игоревич** – медицинский сотрудник городского кардиологического диспансера Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», врач-педиатр общей практики

**Тимошенко Михаил Владимирович** – медицинский работник городского кардиологического диспансера Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. E-mail: mixan3@gmail.com

**Климович Екатерина Алексеевна** – медицинский сотрудник городского кардиологического диспансера Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

**Дурыгина Елена Митрофановна** – к.м.н., ассистент кафедры терапии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. E-mail: elenamitd@yandex.ru