

Клінічна ефективність небівололу у хворих на стабільну стенокардію з коморбідним цукровим діабетом 2 типу



О.І. Афанасюк

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Афанасюк Оксана Іванівна
к. мед. н., доц., зав. навчальної частини кафедри внутрішньої медицини № 3

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: afanasyuk@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції
13 січня 2014 р.

Мета роботи — вивчити клінічну ефективність бета-адреноблокатора небівололу в пацієнтів зі стабільною стенокардією та коморбідним цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 20 хворих на ішемічну хворобу серця та стабільну стенокардію в поєднанні із ЦД 2 типу. Пацієнти отримували комбіновану антиангінальну терапію із застосуванням небівололу. Хворих обстежували до лікування та через 1 і 12 міс після лікування.

Результати та обговорення. Визначено антиангінальний та антиаритмічний ефекти небівололу і його вплив на вуглеводний обмін. У пацієнтів зі стабільною стенокардією та ЦД 2 типу достовірно зменшилася кількість нападів стенокардії напруги, потреба в сублінгвальному прийомі нітрогліцерину за тиждень, кількість і тривалість больової і безбольової ішемії міокарда, кількість надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол за даними холтерівського моніторингу електрокардіограми через 1 і 12 міс лікування. Показники вуглеводного обміну залишалися стабільно нормальними після досягнення цільового рівня небівололу.

Висновки. Використання небівололу при стабільній стенокардії з коморбідним ЦД 2 типу покращує клінічний перебіг стенокардії, достовірно зменшує епізоди больової та безбольової ішемії міокарда та кількості епізодів екстрасистолії. Тривала терапія небівололом не призводить до погіршення вуглеводного обміну.

Ключові слова:

стабільна стенокардія, цукровий діабет, небіволол.

Протягом останніх років цукровий діабет (ЦД) набув масштабу всесвітньої неінфекційної епідемії [2]. Хворі на ЦД 2 типу становлять до 90 % від усієї популяції пацієнтів із ЦД. Понад 60 % фатальних катастроф при ЦД 2 типу припадає на ішемічну хворобу серця (ІХС) [3]. Сьогодні основні препарати для лікування стабільної стенокардії — бета-адреноблокатори (БАБ). Проте ще донедавна ці медикаменти вважали протипоказаними при ЦД. Нині БАБ із вазодилатаційними властивостями мають низку переваг, які сприятливо впливають на серце й судини, запобігаючи тяжким судинним розладам без розвитку небажаних ефектів з боку ендокринної системи, і навіть покращують вуглеводний і жировий обміни, сповільнюють прогресування атеросклерозу в разі довготривалого прийому та поліпшують якість життя пацієнтів [7].

Особливий інтерес викликає високоселективний БАБ — небіволол, який володіє вираженим вазодилатаційним ефектом завдяки здатності підвищувати ендогенне вироблення оксиду азоту [1, 4].

Мета роботи — вивчити клінічну ефективність бета-адреноблокатора небівололу в пацієнтів зі стабільною стенокардією та коморбідним цукровим діабетом 2 типу.

Таблиця 1. Динаміка клінічних показників у хворих на стабільну стенокардію з коморбідним ЦД 2 типу під впливом лікування з небівололом

| Показник | До лікування (n = 20) | Після лікування | | | |
|--|--------------------------|----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| | | Через 1 міс (n = 20) | %ΔM | Через 12 міс (n = 19) | %ΔM |
| Частота нападів стенокардії за 1 тиждень | 4,33 ± 0,78 | 0,90 ± 0,41 | -79,21** | 0,98 ± 0,51 | -77,37** |
| Потреба в нітрогліцерині, табл./тиждень | 5,48 ± 0,63 | 1,05 ± 0,74 | -80,84*** | 0,72 ± 0,61 | -86,86*** |
| САТ, мм рт. ст. | 168,23 ± 10,60 | 130,62 ± 13,77 | -22,36* | 122,35 ± 18,50 | -27,27* |
| ДАТ, мм рт. ст. | 101,19 ± 8,93 | 90,27 ± 6,74 | -10,79 | 81,20 ± 5,60 | -19,75 |

Примітка. САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; вірогідність відмінностей між показниками до і після лікування: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Матеріали та методи

Обстежено 20 хворих, середній вік яких становив (58,6 ± 2,3) року, на ІХС, стабільну стенокардію напруги ІІІ функціонального класу (ФК) в поєднанні із ЦД 2 типу середнього ступеня важкості в стані субкомпенсації. У 35 % пацієнтів в анамнезі був інфаркт міокарда. Критеріями вилучення з дослідження вважали перенесений інсульт, наявність гіпертонічної хвороби ІІІ ступеня (сistolічний тиск 180 мм рт. ст. і вище), серцевої недостатності ІV ФК за класифікацією NYHA та зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, клапанних вад серця, хронічної печінкової чи ниркової недостатності, а також декомпенсований ЦД. Пацієнтів обстежували до лікування та через 1 і 12 міс після застосування комбінованої антиангінальної, антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії. До залучення в дослідження пацієнти отримували лікування без небівололу.

Стабільну стенокардію діагностували на основі результатів клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних досліджень (ехокардіографія, холтеровське моніторування ЕКГ, велоергометрія). Стан вуглеводного обміну оцінювали за показниками глікемії натще в капілярній крові з використанням глюкозооксидазного методу, а також за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), який визначали на автоматичному аналізаторі Diastat.

Крім того, характеризували такі показники: частоту нападів стенокардії за тиждень, потребу в нітрогліцерині (табл./тиждень), показники холтеровського моніторування ЕКГ, кількість хворих, що мали хоча б один епізод ішемії міокарда (%), загальну кількість і тривалість (хв) епізодів ішемії, тривалість больової (БІМ) та безбольової ішемії міокарда (ББІМ) як в активний, так і в пасивний періоди доби, частоту серцевих скорочень (ЧСС), кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕ), шлуночкових екстрасистол (ШЕ), парних і групових екстрасистол в активний і пасивний періоди доби.

Пацієнти отримували небіволол у дозі 5 мг/добу. За необхідністю доза небівололу могла бути збільшена до 10 мг/добу. Також пацієнти отримували фонову терапію інгібітором АПФ — еналаприлом малеатом у дозі 20 мг/добу, антиагрегантом ацетилсаліциловою кислотою в дозі 75 мг/добу, гіполіпідемічним препаратом аторвастатином у дозі 10 мг/добу. Цукрознижувальну терапію проводили з використанням гліклізиду модифікованого вивільнення в дозі 60–120 мг/добу та метформіну в дозі 1–2 г/добу. Під час спостереження всі хворі добре переносили небіволол, побічних реакцій не виявлено. Відмови від прийому препарату не було, однак один хворий вибув із дослідження через прогресування стенокардії.

Усі дані, отримані в результаті дослідження, оброблені за допомогою програмного забезпечення SPSS методами варіаційної статистики з вирахуванням середньої величини M, середньоквадратичного відхилення S, середньої похибки середньої величини m, критерію достовірності t, значення достовірності p. Статистично достовірною вважали різницю при p < 0,05. Досліджувані величини наведено у вигляді (M ± m). Парні групові порівняння здійснювали непараметричним методом Манна—Уїтні.

Результати та обговорення

У табл. 1 представлена динаміка клінічних показників у хворих на стабільну стенокардію в поєднанні із ЦД 2 типу під впливом лікування з небівололом.

Через 1 і 12 міс спостереження в обстежених пацієнтів виявлено позитивну динаміку клінічних показників, зокрема зменшилася кількість нападів стенокардії за тиждень та потреба в сублінгвальному прийомі нітрогліцерину за тиждень (p < 0,01 і p < 0,001 відповідно).

У хворих із ЦД часто спостерігаються безбольові форми ішемії міокарда, зумовлені розвитком автономної нейропатії серця, тому виникнення нападів стенокардії і потреба в нітрогліцерині не

Таблиця 2. Динаміка показників ішемії міокарда за даними холтерівського моніторування ЕКГ у хворих на стабільну стенокардію з коморбідним ЦД 2 типу під впливом лікування з небівололом

| Показник | До лікування (n = 20) | Після лікування | | | |
|--|--------------------------|----------------------|----------|-----------------------|-----------|
| | | Через 1 міс (n = 20) | %ΔМ | Через 12 міс (n = 19) | %ΔМ |
| Кількість хворих, що мали хоча б один епізод ішемії міокарда (%) | 20 (100,00) | 17 (85,00) | -15,00 | 15 (78,95) | -21,05* |
| Загальна кількість епізодів ішемії | 27,97 ± 2,16 | 22,47 ± 3,11 | -19,66 | 19,32 ± 2,41 | -30,93* |
| Загальна тривалість епізодів ішемії, хв | 97,28 ± 9,97 | 70,03 ± 6,65 | -28,01* | 43,70 ± 5,88 | -55,08*** |
| БІМ, хв | 56,03 ± 5,56 | 32,11 ± 3,46 | -42,69** | 24,65 ± 3,21 | -56,01*** |
| ББІМ, хв | 43,96 ± 4,37 | 36,91 ± 4,63 | -16,04 | 18,31 ± 2,15 | -58,35*** |
| ББІМа, хв | 8,40 ± 1,91 | 6,04 ± 1,08 | -28,10 | 4,05 ± 0,96 | -51,79 |
| ББІМп, хв | 34,68 ± 3,46 | 29,07 ± 2,17 | -16,18 | 13,69 ± 2,23 | -60,52*** |

Примітка. Вірогідність відмінностей між показниками до і після лікування: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Таблиця 3. Динаміка показників ЧСС за даними холтерівського моніторування ЕКГ у хворих на стабільну стенокардію з коморбідним ЦД 2 типу під впливом лікування з небівололом

| Показник | До лікування (n = 20) | Після лікування | | | |
|------------------|-----------------------|----------------------|---------|-----------------------|---------|
| | | Через 1 міс (n = 20) | %ΔМ | Через 12 міс (n = 19) | %ΔМ |
| ЧСС _а | 75,24 ± 1,46 | 67,36 ± 1,52 | -10,47* | 66,57 ± 2,03 | -11,52* |
| ЧСС _п | 65,20 ± 1,12 | 58,39 ± 3,46 | -10,44 | 54,66 ± 2,71 | -16,17* |

Примітка. ЧСС_а — ЧСС в активний час доби; ЧСС_п — ЧСС у пасивний час доби; вірогідність відмінностей між показниками до і після лікування: *p < 0,01.

Таблиця 4. Динаміка показників екстрасистолічної аритмії за даними холтерівського моніторування ЕКГ у хворих на стабільну стенокардію з коморбідним ЦД 2 типу під впливом лікування з небівололом

| Показник | До лікування (n = 20) | Після лікування | | | |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------|----------|-----------------------|-----------|
| | | Через 1 міс (n = 20) | %ΔМ | Через 12 міс (n = 19) | %ΔМ |
| НШЕ за добу | 244,06 ± 38,32 | 197,03 ± 12,44 | -19,27 | 97,17 ± 14,10 | -60,19** |
| НШЕ _а | 154,96 ± 22,40 | 101,12 ± 11,67 | -34,74* | 59,14 ± 2,30 | -61,84*** |
| НШЕ _п | 89,07 ± 21,35 | 71,20 ± 8,86 | -20,06 | 32,76 ± 3,42 | -63,22* |
| ШЕ за добу | 62,97 ± 10,06 | 29,37 ± 6,49 | -53,36* | 17,64 ± 3,02 | -71,99*** |
| ШЕ _а | 45,02 ± 6,03 | 28,45 ± 2,04 | -36,81* | 10,31 ± 1,02 | -77,10*** |
| ШЕ _п | 14,09 ± 2,07 | 5,27 ± 1,30 | -62,60** | 4,59 ± 0,97 | -67,42*** |
| Парні і групові ШЕ за добу | 70,05 ± 17,32 | 24,73 ± 2,64 | -64,70* | 13,76 ± 1,89 | -80,36** |
| Парні і групові ШЕ _а | 43,60 ± 13,12 | 13,91 ± 4,67 | -68,10* | 8,30 ± 0,60 | -80,96* |
| Парні і групові ШЕ _п | 27,01 ± 10,32 | 11,33 ± 3,66 | -58,05 | 2,08 ± 0,20 | -92,30* |

Примітка. НШЕ_а — НШЕ в активний період доби, НШЕ_п — НШЕ у пасивний період доби, ШЕ_а — ШЕ в активний період доби, ШЕ_п — ШЕ в пасивний період доби; вірогідність відмінностей між показниками до і після лікування: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

завжди відображають істинну клінічну картину [6]. Було проведено холтерівське моніторування ЕКГ для підтвердження позитивної дії небівололу на безболівові форми ішемії міокарда.

Динаміка показників ішемії міокарда за даними холтерівського моніторування ЕКГ у хворих основної групи під впливом лікування небівололом представлена в табл. 2.

Через 1 і 12 міс лікування зменшилася кількість хворих, що мали хоча б один епізод ішемії міокарда, загальна кількість епізодів ішемії, загальна тривалість епізодів ішемії, БІМ та ББІМ (p < 0,05).

Таким чином, небіволол через 1 і 12 міс від початку прийому мав виражену антиангінальну дію і достовірно зменшував як БІМ, так і ББІМ.

В динаміці терапії небівололом (табл. 3) також відмічалось достовірне зменшення ЧСС: через 1 міс спостереження лише в активний період доби, а через рік — як в активний, так і в пасивний період доби (p < 0,01).

У табл. 4 представлена динаміка показників екстрасистолічної аритмії за даними холтерівського моніторування ЕКГ у хворих на стабільну стенокардію з коморбідним ЦД 2 типу під впливом лікування з небівололом.

Як видно з табл. 4, через 1 міс прийому небівололу виявлено тенденцію до зменшення загальної кількості НШЕ за добу, через 12 міс зафіксовано достовірне їх зменшення як у денний, так і в нічний час, достовірне зменшення загальної кількості ШЕ протягом доби через 1 і 12 міс лікування (p < 0,05), а також зменшення кількості

кості парних і групових ШЕ за добу, в активний і пасивний періоди доби ($p < 0,05$).

Отже, через 1 і 12 міс прийому небівололу у хворих на ІХС в поєднанні із ЦД 2 типу визначався достовірний антиаритмічний ефект, зумовлений поліпшенням гемодинаміки й антиангінальною дією препарату. БАБ — це препарати першого вибору у всіх хворих без протипоказань (рівень доказів 1А). Вони контролюють ішемію (рівень доказів 1А), здійснюють профілактику гострого інфаркту міокарда (рівень доказів 1В), позитивно впливають на виживаність (рівень доказів 1С). Найчастіше використовують три β_1 -селективні препарати без внутрішньої симпатоміметичної активності: метопрололу сукцинат (із огляду на нижчу вартість можливе застосування метопрололу тартрату 2–3 рази на день), бісопролол та атенолол. В останніх дослідженнях встановлено, що БАБ із вазодилатативними властивостями (небіволол) так само ефективні в лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією, як раніше рекомендовані БАБ [5].

Показники глюкози крові та глікованого гемоглобіну оцінювали після досягнення компенсації ЦД. Так, на початку дослідження глюкоза крові була ($5,34 \pm 0,17$) ммоль/л, а через 1 рік спостереження — ($5,17 \pm 0,11$) ммоль/л, глікований гемоглобін — ($6,4 \pm 0,3$) і ($6,6 \pm 0,24$) % відповідно, що свідчить про відсутність негативного

впливу небівололу на ендокринну систему навіть після прийому препарату протягом року. На тлі тривалого прийому небівололу у хворих не відмічали втомлюваність, симптоми гіпер- чи гіпоглікемії, що може вказувати на відсутність негативного впливу небівололу на вуглеводний обмін у цієї категорії пацієнтів [7].

Висновки

1. Використання небівололу при стабільній стенокардії з коморбідним цукровим діабетом покращує клінічний перебіг стабільної стенокардії, зменшуючи потребу в нітрогліцерині й частоту нападів стенокардії.

2. На тлі річного використання небівололу поліпшуються показники холтеровського моніторингу ЕКГ: достовірно зменшуються епізоди больової та безбольової ішемії міокарда та кількість епізодів екстрасистолії.

3. Тривала терапія небівололом не призводить до погіршення вуглеводного обміну в пацієнтів із поєднаною стабільною стенокардією та цукровим діабетом 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути спрямовані на дослідження гемодинамічних і вегетативних змін у хворих на стабільну стенокардію з коморбідним цукровим діабетом 2 типу на тлі тривалого прийому небівололу.

Список літератури

1. Головач І.Ю. Еволюція механізмів дії блокаторів β -адренорецепторів та розширення сфер клінічного застосування: у фокусі небіволол // Ліки України.— 2010.— № 6 (142).— С. 96—100.
2. Коваль С.М., Першина К.С., Старченко Т.Г. Комбінована терапія хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу // Укр. тер. журн.— 2013.— № 1.— С. 24—27.
3. Лисенко Г.І., Ткаченко В.І., Рибицька М.О. Ретроспективне вивчення впливу факторів кардіоваскулярного ризику на розвиток ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Семейная медицина.— 2012.— № 2.— С. 110—114.

4. Мысниченко О.В., Коваль С.Н. Небиволол в лечении больных гипертонической болезнью с сопутствующим абдоминальным ожирением // Укр. тер. журн.— 2009.— № 2.— С. 57—62.
5. Радченко О.М. Засади застосування β -адреноблокаторів у лікуванні ішемічної хвороби серця // Рациональна фармакотерапія.— 2010.— № 2.— С. 25—29.
6. Сергієнко В.О. Автономна нейропатія серця при цукровому діабеті 2 типу: взаємозв'язок змін просторового кута QRS-T із функціональними та структурними змінами міокарда // Проблеми ендокринної патології.— 2012.— № 2.— С. 40—46.
7. Скибчик В.А., Соломянчук Т.М. Блокатори бета-адренорецепторів: ризик чи профілактика ускладнень цукрового діабету 2-го типу? // Ліки України.— 2010.— № 6 (142).— С. 62—66.

О.И. Афанасюк

Винницький національний медичний університет імені Н.И. Пирогова

Клиническая эффективность небиволола у больных со стабильной стенокардией с коморбидным сахарным диабетом 2 типа

Цель работы — изучить клиническую эффективность бета-адреноблокатора небиволола у пациентов со стабильной стенокардией с коморбидным сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа. Пациенты получали комбинированную антиангинальную терапию с применением небиволола. Больных обследовали до лечения и через 1 и 12 мес после лечения.

Результаты и обсуждение. Определены антиангинальные и антиаритмические эффекты небиволола и его влияние на углеводный обмен. У пациентов со стабильной стенокардией и СД 2 типа достоверно уменьшилось коли-

чество приступов стенокардії напруження, потреба в сублінгвальному прийомі нітрогліцерину за тиждень, кількість і тривалість болюв і безболюв ішемії міокарда, кількість наджелудочкових і желудочкових екстрасистол по даним холтеровського моніторингу електрокардіограми через 1 і 12 місяців лікування. Показателі вуглеводного обміну залишалися стабільно нормальними після досягнення цільового рівня небіволола.

Висновки. Використання небіволола при стабільній стенокардії з коморбідним СД 2 типу покращує клінічне перебіг стабільної стенокардії, достовірно зменшує епізоди болюв і безболюв ішемії міокарда і кількість епізодів екстрасистолії. Довготривале лікування небівололом не призводить до погіршення вуглеводного обміну.

Ключові слова: стабільна стенокардія, цукровий діабет, небіволол.

O.I. Afanasyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Clinical efficacy of nebivolol in patients with stable angina and comorbid type 2 diabetes mellitus

Objective. To examine the clinical efficacy of beta-blocker nebivolol in patients with stable angina pectoris (SAP) and comorbid type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. The study involved 20 patients with ischemic heart disease, SAP in combination with type 2 DM. The patients received combination antianginal therapy, including nebivolol and were examined before the treatment and 1 and 12 months after the treatment.

Results and discussion. The anti-anginal and anti-arrhythmic effects of nebivolol have been established, as well as its influence on the carbohydrate exchange. Under therapy influence, patients with the SAP and type 2 DM demonstrated the significant reduction of the number SAP attacks, the need for sublingual nitroglycerin administered per week, the number and duration of pain and silent myocardial ischemia, the number of supra ventricular and ventricular premature beats according to the Holter electrocardiogram monitoring after the gaining of target of nebivolol levels.

Conclusions. The use of nebivolol to treat patients with SAP and DM improved the clinical course of stable angina, significantly reduced episodes of pain and silent myocardial ischemia, and number of ventricular premature beats. Prolonged nebivolol therapy did not result to the deterioration of carbohydrate metabolism.

Key words: stable angina pectoris, diabetes mellitus, nebivolol.