

Н.И. Тарасов*, Д.С. Кривоносов, Л.К. Исаков, М.К. Ватутин, М.Н. Гзогян

Проблемы и возможности эффективной коррекции сердечно-сосудистой недостаточности при ишемической болезни сердца

ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства здравоохранения и социального развития», 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А

* УРАМН «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, ganyukov@mail.ru

УДК [616.12-008.46-06:616.12-005.4]-08
БАК 14.01.26

Поступила в редакцию
7 декабря 2010 г.

© Н.И. Тарасов,
Д.С. Кривоносов,
Л.К. Исаков, М.К. Ватутин,
М.Н. Гзогян, 2011

Актуальность результатов исследований о сочетании левосимендана с бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретиками в литературе не представлена. В наше исследование включено 45 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН). Всем пациентам вводили левосимендан (ЛС). Выделили группу А (n = 24) моложе 60 лет и группу В (n = 21) старше 60 лет. Использование ЛС способствовало достижению клинической компенсации СН, улучшению морфофункциональных параметров сердца и сосудов. У пациентов старшего возраста зарегистрировано более значимое снижение давления в легочной артерии (ДЛА). Ключевые слова: левосимендан; инотропная стимуляция; сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца.

ИБС достаточно часто осложняется гипертрофией и дилатацией полостей сердца с СН, неврологическими сбоями со стороны головного мозга. Гемодинамический механизм церебральной ишемии, в основе которого лежит СН, наиболее вероятен в острой стадии ИБС. Практика работы с пациентами, страдающими СН, свидетельствует о неуклонном росте числа больных пожилого и старческого возраста с данной нозологией [4]. Патология коронарных артерий часто сочетается с атеросклерозом сонных и внутричерепных артерий, и кардиальные нарушения, приводящие к редукции минутного объема кровообращения (МОК), могут явиться непосредственной причиной ухудшения мозгового кровотока вплоть до гемодинамического инсульта. Наиболее часто данная взаимосвязь выявляется у пациентов старших возрастных групп. Широкое распространение СН делает актуальным поиск дополнительных средств для купирования симптомов недостаточности перфузии органов, возникающих вследствие сниженного сердечного выброса [3].

Особенности медикаментозного лечения больных с сочетанным ишемическим повреждением сердца и мозга связаны с наличием противоречий, оказывающих влияние на тактику лечения. Так, назначение бета-адреноблокаторов, иАПФ, диуретиков способствует уменьшению МОК и нару-

шению микроциркуляции вследствие изменений гемореологических свойств крови, что в условиях нарушения мозгового кровообращения усугубляет ишемию мозга [1]. Сложность проблемы лечения пациентов с ИБС, отягощенной сердечной и цереброваскулярной недостаточностью, определяет актуальность изучения комбинированного подхода с использованием миокардиальной разгрузки (профилактика прогрессирования сократительной дисфункции миокарда) и инотропной стимуляции (купирование клинических проявлений СН и улучшение перфузии органов).

Возможность оптимизации лечения при СН с помощью инотропных средств в настоящее время активно дискутируется. Несмотря на хороший непосредственный результат, большинство инотропных препаратов не улучшают, а некоторые – ухудшают прогноз пациентов из-за возрастания частоты возникновения злокачественных желудочковых аритмий и более быстрой гибели кардиомиоцитов. В связи с этим интересным представляется использование нового класса негликозидных кардиотонических средств – сенситизаторов кальция, которые, согласно ряду исследований, способствуют не только компенсации сердечной недостаточности, но и способны улучшить прогноз жизни [2]. Единственным зарегистрированным в России препаратом этой

группы является левосимендан. Информация по его применению в российских и зарубежных периодических изданиях носит преимущественно сравнительный характер с плацебо или другими инотропными средствами (допамин, добутамин) [6]. Так, в исследовании LIDO указано на более выраженные положительные изменения показателей гемодинамики на фоне введения ЛС в сравнении с добутамином и возможное преимущество ЛС по влиянию на снижение смертности больных с острой декомпенсацией хронической СН [8]. В другом клиническом испытании препарата – SURVIVE – не было выявлено достоверных преимуществ перед добутамином, хотя у получавших ЛС отмечали достоверно более выраженное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида, которое сохранялось на протяжении 5 суток [7]. Очевидно, для того чтобы определить подгруппу больных, в которой ожидается наиболее выраженный эффект от использования ЛС, а также найти наилучший подход к выбору доз и комбинаций препаратов, необходимы дальнейшие исследования. Остаются малоизученными вопросы влияния различных факторов на эффективность кардиотонической терапии сенситизаторами кальция. Наиболее интересными, на наш взгляд, представляются возрастные особенности инотропной стимуляции у пациентов с острой или декомпенсированной сердечной недостаточностью. Не до конца изученной остается безопасность комбинирования ЛС с бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, иАПФ у пациентов пожилого и старческого возраста с признаками стенозирующего атеросклероза коронарных и сонных артерий, влияние такой комбинации на коррекцию коронарной и церебральной недостаточности.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния инотропной стимуляции левосименданом в комбинации с миокардиальной разгрузкой (бета-адреноблокаторы, иАПФ, диуретики и др.) на клиническое течение СН, показатели внутрисердечной гемодинамики и скорость мозгового кровотока у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с ИБС и признаками стенозирующего атеросклероза экстракраниальных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 45 больных ИБС с клиническими, инструментальными признаками острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, определяемой согласно рекомендациям Всероссийской научной организации кардиологов [5], в сочетании с систолической дисфункцией левого желудочка после проведения комплексного обследования с целью определения показаний и исключения противопоказаний для инотропной стимуляции левосименданом.

Критериями включения были: возраст более 18 лет; одышка в покое или при минимальной физической активности; тахипноэ с ЧД более 20 вдохов в минуту или застой в легких/отек с влажными хрипами или крепи-

тацией по крайней мере над 1/3 поверхностью легких; ФВ менее 40% по данным любого измерения в эту госпитализацию; согласие на участие в исследовании.

Не включали больных с выраженной стенокардией (IV функционального класса), тяжелой сопутствующей патологией, требующей дополнительной коррекции; противопоказаниями для введения ЛС.

В зависимости от возраста выделили группу А («молодые») из 24 пациентов моложе 60 лет и группу В («пожилые») из 21 пациента старше 60 лет. Исследуемые группы достоверно не различались по полу, количеству инфарктов миокарда, тяжести сердечной недостаточности (у больных с ИМ – оценивали по классификации Killip, у пациентов без ИМ оценивали ФК сердечной недостаточности по NYHA), частоте проведения системного тромболизиса, качеству сопутствующей консервативной терапии. В то же время у пациентов пожилого и старческого возраста чаще выявляли в анамнезе артериальную гипертензию, ОНМК, сахарный диабет 2 типа, что характерно для этого контингента больных. Пациентам пожилого и старческого возраста, включенным в исследование, реже проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием по экстренным показаниям, также эта группа характеризовалась более высоким ФК хронической сердечной недостаточности по NYHA до данной декомпенсации. Пациентов с экстренным аортокоронарным шунтированием, проведенным по поводу обострения ИБС, в исследовании не было.

У всех больных на момент включения имелись показания и отсутствовали противопоказания для использования ЛС в качестве инотропного стимулятора. Введение препарата осуществляли на 3-и–6-е сутки от госпитализации после завершения комплекса обследований в условиях стационара по схеме, предложенной заводом-изготовителем: внутривенно вводили болюс из расчета 16 мкг/кг за 10 мин, при стабильных цифрах артериального давления (АД) начинали внутривенную инфузию левосимендана со скоростью 0,1 мг/(кг·мин). При необходимости скорость введения препарата можно было уменьшить до 0,05 мг/(кг·мин) или увеличить до 0,2 мг/(кг·мин). Средняя продолжительность инфузии 24,4 ч (от 15 до 61 ч). Во время инфузии осуществляли мониторинг наблюдение электрокардиограммы, АД, контролировали субъективную переносимость препарата. Все пациенты получали стандартную консервативную терапию в индивидуально подобранных дозах: иАПФ (эналаприл 55,6%, лизиноприл 13,4%, квинаприл 22,2%), диуретики (фуросемид 100%, верошпирон 94%), бета-блокаторы (карведилол 77,8%, метопролол 22,2%), статины (аторвастатин 22,2%, ловастатин 11,1%, симвастатин 17,8%), дезагреганты (аспирин 95,6%, клопидогрель 48,9%), антикоагулянты (гепарин 1000 ЕД/ч с последующим подкожным введением под контролем активированного частичного тромбопластинового времени в течение 7 сут.)

и нитровазодилаторы (нитроглицерин) по показаниям. Препараты, влияющие на давление в малом круге кровообращения, совместно с ЛС не назначались.

Перед введением ЛС пациентам проводили общеклиническое обследование, направленное на верификацию диагноза и выявление его осложнений, обязательным являлось проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с регистрацией размеров и объемов левого желудочка (ЛЖ), ФВ ЛЖ, давления в легочной ДЛА систолического и среднего (табл. 1). Не было достоверных различий между изучаемыми группами по усредненным показателям размеров, объемов и ФВ левого желудочка. По результатам ЭхоКГ, пациенты пожилого возраста характеризовались более высокими показателями систолического ДЛА перед включением в исследование, что можно объяснить относительно меньшей растяжимостью сосудистой стенки вследствие возрастных дегенеративных изменений, большей частотой клапанных пороков, большей ригидностью миокарда у этих пациентов.

Для оценки влияния инотропной стимуляции ЛС у пациентов разных возрастных групп на показатели мозгового кровотока исследовали диаметры и скорость (максимальную и среднюю) кровотока по внутренним сонным артериям (ВСА) методом цветной доплеро-

скопии (табл. 1). Группы достоверно не различались по средним значениям диаметра ВСА, в группе В («пожилые») скорость кровотока по ВСА (максимальная и средняя) были ниже аналогичного показателя в группе А, что может косвенно свидетельствовать об ассоциированном с возрастом пациентов снижении перфузии мозга.

Контроль ЭхоКГ и повторную доплероскопию проводили на 5-е сутки после окончания введения ЛС (с учетом времени выведения активных метаболитов ЛС из организма).

Показатели почечного кровотока не оценивали в связи с трудностью визуализации, высокой вероятностью погрешности при измерении.

Статистические расчеты производили на персональном компьютере с использованием программного пакета STATISTICA 6.0. Для оценки показателей до и после лечения применялись параметрические (Стьюдента) и непараметрические критерии (Уилкоксона, Манна – Уитни). Статистический анализ различий между группами больных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой различий между группами с помощью критериев Крускала – Уоллиса, Ньюмена – Кейлса, Данна. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика пациентов при рандомизации

Показатели	Группа А («молодые» n = 24	Группа В («пожилые» n = 21	p
Возраст (среднее; медиана; интерквартильный размах), лет	50,75; 54; 34–60	70,61; 71; 61–84	<0,05
Мужской пол (%)	87,5	81,0	>0,05
Основной диагноз:			
инфаркт миокарда, %	75	76,2	
стенокардия прогрессирующая, %	25	23,8	>0,05
Проведение ЧТКА со стентированием	50	28,5	<0,05
Тромболитическая терапия, %	4,1	9,5	>0,05
Артериальная гипертензия (анамнез), %	75	90,5	<0,05
Давность (среднее, медиана, интерквартильный размах), лет	8,1; 6,5; 3–10	10,7; 10; 5–15	
ОНМК (анамнез), %	12,5	14,3	<0,05
СД (анамнез), %	25	28,6	<0,05
Давность (среднее, медиана, интерквартильный размах)	5; 1; 1–10	5,7; 5,5; 1–10	
Killip (среднее; медиана; интерквартильный размах) – для больных с инфарктом миокарда, как причина декомпенсации/манифестации ХСН	2,33; 2; 2–3	2,29; 2; 2–3	>0,05
ХСН ФК (среднее; медиана; интерквартильный размах) – для больных без инфаркта миокарда	4; 4; 4	4; 4; 4	>0,05
Предшествующий данной декомпенсации класс сердечной недостаточности по NYHA			
II	6 (25%)	3 (14,2%)	<0,05
III	18 (75%)	18 (85,7%)	
АД (среднее; медиана; интерквартильный размах)	125,5; 120; 110–140	122,5; 115; 110–130	>0,05
ЧСС (среднее; медиана; интерквартильный размах)	84,5; 84; 72–88	85; 82; 68–88	>0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические признаки достижения компенсации сердечной недостаточности к концу госпитального этапа отмечали у 44 из 45 пациентов, включенных в исследование, что составило 97,8%. Умер один больной из группы В вследствие нарастания СН (табл. 2). Малый процент летальности, относительно данных литературы, обусловлен дизайном настоящего исследования: включением больных на 5-е сутки от момента госпитализации, без учета умерших в первые четверо суток. Также в исследование не включали пациентов с кардиогенным шоком (противопоказание для введения левосимендана), определяющих основной процент летальности у больных с ИМ, осложненным сердечной недостаточностью.

Инфузия ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста чаще сопровождалась гипотонией (19,0% против 4,2%), требующей замедления скорости введения до нормализации систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Случаи гипотонии в обеих группах не привели к существенному ухудшению состояния пациентов, не зарегистрирована их связь с летальностью и повторными коронарными событиями, что позволило отнести их к группе незначительных побочных эффектов. Не регистрировали аллергических реакций на введение ЛС во всех возрастных категориях; не различались группы по частоте развития гипокалиемии. Не было значимых различий по продолжительности госпитального периода между изучаемыми группами.

Результаты исследования внутрисердечной гемодинамики на 5-е сутки после окончания инфузии ЛС не выявили достоверных различий у пациентов разного возраста; сопоставимыми оказались значения и ДЛА. Не зарегистрировано значимых различий между группами по влиянию ЛС на динамику изучаемых показателей ЛЖ, однако в группе В отмечено более значимое уменьшение ДЛА в

сравнении с группой А. Снижение выраженности легочной гипертензии у пациентов старше 60 лет, вероятно, обусловлено более выраженным вазодилатирующим действием ЛС в этой возрастной группе за счет большей к нему чувствительности аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов в гладких мышцах сосудистой стенки. Генез выявленной зависимости требует дальнейшего изучения, не исключается роль увеличения симпатической иннервации сосудов в процессе старения организма, большая склонность к их спазму в условиях стресса и, как следствие, больший эффект релаксирующих агентов. Реакция ВСА, по результатам доплероскопии, на 5-е сутки после окончания инфузии ЛС в виде увеличения диаметра ВСА не зависела от возраста пациентов, тогда как скорость кровотока по ВСА в большей степени увеличилась у пациентов старшего возраста, что привело к уменьшению исходных различий между исследуемыми группами (табл. 3).

Более значимое увеличение скорости кровотока по ВСА у пациентов пожилого возраста при сопоставимых значениях их диаметров может быть косвенным признаком уменьшения давления в интракраниальных сосудах за счет их калий-зависимой вазодилатации, что в свою очередь может способствовать улучшению мозгового кровотока. Несомненно, для окончательного заключения необходимо мониторинг показателей интракраниального кровотока, определение объемов перфузии мозга в зависимости от вида терапии, что не являлось непосредственной целью данного исследования.

Из полученных результатов следует, что у пациентов пожилого возраста более часто регистрировали снижение системного АД, требующее замедления скорости введения ЛС на фоне стандартной терапии диуретиками, бета-адреноблокаторами и иАПФ. Вместе с тем в обеих группах через 5 дней после окончания введения ЛС отмечали статистически значимое увеличение кровотока в сонных артериях без изменения их просвета, не было появле-

Таблица 2

Показатели внутрисердечной гемодинамики и экстракраниального кровотока при включении в исследование

все значения представлены в виде среднего значения; медианы; интерквартильного размаха. НД – различия между группами не достоверны. КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ВСА – внутренняя сонная артерия, V – скорость кровотока.

Показатели	Группа А («молодые»)	Группа В («пожилые»)	p
КСР ЛЖ, см	5,23; 5,2; 4,45–5,9	5,2; 5,3; 4,6–5,7	>0,05 (НД)
КДР ЛЖ, см	6,54; 6,7; 5,9–6,9	6,5; 6,6; 6,1–7,0	>0,05 (НД)
КСО ЛЖ, мл	127,1; 126; 83–179	134,3; 140,5; 103–160	>0,05 (НД)
КДО ЛЖ, мл	215,3; 209; 166–247	218,5; 227; 186–247	>0,05 (НД)
ФВ ЛЖ, %	40,25; 41,5; 34–47	39,9; 40; 35–43	>0,05 (НД)
ДЛА систолическое, мм рт. ст.	36,6; 36,5; 29–43,5	41,5; 39; 35–47	0,046
ДЛА среднее, мм рт. ст.	22,37; 22; 18,5–26	23,8; 25; 21–26	>0,05 (НД)
Диаметр ВСА справа	0,663; 0,632; 0,61–0,71	0,685; 0,67; 0,6–0,73	>0,05 (НД)
Диаметр ВСА слева	0,65; 0,65; 0,59–0,695	0,67; 0,65; 0,62–0,71	>0,05 (НД)
V мах справа	91,93; 92,85; 70,9–109	75,6; 70; 50,6–95	0,033
V мах слева	94,3; 91,2; 77,45–112,5	73,49; 66,1; 46,7–91	0,023
V среднее справа	45,0; 43,9; 31,1–55,5	34,89; 32,7; 26–43	0,027
V среднее слева	49,04; 45,35; 36,95–57,85	34,94; 28,6; 23–53	0,029

Таблица 3

Характеристика госпитального этапа после инотропной стимуляции ЛС

НД – различия между группами не достоверно

Показатели	Гр. А (n = 24) («молодые»)	Гр. В (n = 21) («пожилые»)	p
Летальность	0	1 (4,8%)	>0,05 (НД)
Рецидивирование стенокардии и/или инфаркта миокарда	1 (4,2%)	2 (9,5%)	>0,05 (НД)
Гипотония, требующая замедления скорости инфузии ЛС	1 (4,2%)	4 (19%)	0,027
Желудочковая аритмия, клинически значимая (выше II градации по Lown)	15 (62,5 %)	16 (76,2%)	0,046
Аллергические реакции	0	0	>0,05 (НД)
Гипокалиемия	1 (4,2%)	2 (9,5%)	>0,05 (НД)
Продолжительность госпитализации, койко-дни	21,3	24,2	>0,05 (НД)

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ и экстракраниального кровотока на 5-е сутки после инотропной стимуляции ЛС

Показатели	Гр. А («молодые») n = 24	Гр. В («пожилые») n = 21	p
КСР ЛЖ, см	4,86; 4,9; 4,1–5,5	4,77; 5; 4,5–5,2	>0,05 (НД)
КДР ЛЖ, см	6,35; 6,4; 5,6–6,9	6,3; 6,3; 5,8–6,8	>0,05 (НД)
КСО ЛЖ, мл	117,7; 114; 67–154	109,6; 118; 84–133	>0,05 (НД)
КДО ЛЖ, мл	209,2; 205; 151–245	207,2; 206; 169–237	>0,05 (НД)
ФВ ЛЖ, %	47,1; 48; 37–55	47,5; 45; 41–53	>0,05 (НД)
ДЛА систолическое, мм рт. ст.	34,1; 33; 29–39	32,4; 31; 28–36	>0,05 (НД)
ДЛА среднее, мм рт. ст.	20,4; 20; 18–24,5	19,5; 19; 18–21	>0,05 (НД)
Диаметр ВСА справа	0,668; 0,678; 0,61–0,71	0,683; 0,67; 0,6–0,73	>0,05 (НД)
Диаметр ВСА слева	0,679; 0,687; 0,63–0,71	0,71; 0,71; 0,64–0,74	>0,05 (НД)
V max слева	98,75; 100; 92–110	89,3; 84,6; 66–104	0,042
V max справа	95,3; 96,1; 79,9–104	95,4; 86,5; 75,5–100	>0,05 (НД)
V среднее справа	45,98; 47,4; 35,5–55,9	39,9; 34,9; 31,5–49,8	0,047

ния неблагоприятной неврологической симптоматики: транзиторной ишемической атаки, очаговых симптомов и т.д. Это позволяет предполагать отсутствие негативного эффекта на состояние мозгового кровотока у пациентов, подвергнутых инотропной стимуляции ЛС.

Выводы

1. Использование ЛС в комбинированном лечении больных ИБС с признаками декомпенсированной СН у пациентов среднего и старшего возраста эффективно, способствует достижению клинической компенсации СН, улучшению морфофункциональных параметров сердца в течение госпитального периода. У пациентов старшего возраста регистрируется более значимое снижение давления в легочной артерии по сравнению с группой больных до 60 лет.
2. Применение ЛС у больных ИБС, осложненной декомпенсированной СН, не вызывает ухудшения кровотока по ВСА, а у пожилых пациентов способствует его улучшению (увеличению скорости кровотока по ВСА без изменения их диаметра).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. // Сердечная недостаточность. 2000. № 1. С. 5–7.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 3. С. 3–7.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 429 с.
4. Валеева Р.М., Лещинский Л.А. // Клиническая геронтология. 2001. № 5–6. С. 53–56.
5. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Российские рекомендации. URL: <http://cardiosite.ru/> (дата обращения: 01.03.2010).
6. Явелов И.С. // Сердечная недостаточность. 2005. Т. 6. № 1. С. 1–14.
7. Явелов И.С. // Кардиология. 2007. № 8. С. 71–72.
8. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. et al. // JAMA. 2007. V. 297. P. 1883–1891.

Тарасов Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории мультифокального атеросклероза НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, заведующий кафедрой подготовки врачей первичного звена здравоохранения факультета последипломной подготовки специалистов ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия».

Кривоносов Денис Сергеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения факультета последипломной подготовки специалистов ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия».

Исаков Леонид Константинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения факультета последипломной подготовки специалистов ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия».

Ватутин Максим Константинович – аспирант кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения факультета последипломной подготовки специалистов ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия».

Гзогян Маргарита Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения факультета последипломной подготовки специалистов ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия».