

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И MORFOFУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАРВЕДИЛОЛОМ И БИСОПРОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

М.Е. Стаценко, О.Е. Спорова, С.В. Беленкова, Д.А. Иванова

*Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ,
МУЗ "Клиническая больница № 3"*

COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE RENAL FUNCTION AND MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE HEART IN PROLONGED TREATMENT OF CARDIAC FAILURE WITH CARVEDILOL AND BISOPROLOL IN AGED PATIENTS

M.E. Statsenko, O.E. Sporova, S.V. Belenkova, D.A. Ivanova

Abstract. The inclusion of bisoprolol and carvedilol in complex treatment of elderly patients with chronic heart failure improved heart tolerance to volume haemodynamic load, total and local contractility of left ventricular myocardium, decreased diastolic dysfunction. The renal function significantly improved in all patients treated with carvedilol (nonselective b-blocker with vasodilating ability) compared with those receiving standard therapy with bisoprolol.

Key words: chronic heart failure.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторов (бета-АБ) – основа современного лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 4]. В ряде исследований было продемонстрировано, что длительная терапия бета-АБ существенно улучшает отдаленный прогноз у больных с ХСН [12, 13, 14, 15]. Особенно это касается неселективного бета-АБ с дополнительным α -блокирующим, вазодилатирующим и антиоксидантным действиями карведилола [9, 10, 14, 15]. До настоящего времени остается до конца не решенным вопрос о том, какой из рекомендованных бета-АБ предпочтительнее с учетом различий фармакологических свойств. Поскольку терапия карведилолом обеспечивает более полную блокаду симпатической активации при ХСН, способствует вазодилатации периферических сосудов, это позволяет предполагать у данного препарата наличие нефропротекторных свойств [3].

Почки являются одним из важных органов-мишеней, которые рано вовлекаются в патологический процесс, способствуют прогрессированию ХСН. Через почки реализуются фармакологические эффекты препаратов, используемых для лечения ХСН, а функциональное состояние первых говорит о прогнозе больных с ХСН [7, 8, 11]. Небольшое количество работ посвящено изучению бета-АБ у пожилых больных с ХСН [2, 6]. Однако вопрос о нефропротекторных эффектах данных лекарственных средств у этой категории больных остается до конца не решенным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить влияние карведилола и бисопролола на состояние почек и морфофункциональные параметры сердца у больных пожилого возраста с ХСН в раннем постинфарктном периоде.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 54 больных обоего пола (21 женщина и 33 мужчины) в возрасте от 60 до 75 лет на 15–30 сутки после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), осложнившегося развитием ХСН. Средний возраст пациентов $67,8 \pm 0,5$ лет. 24 больных перенесли ИМ с зубцом Q, 20 – без зубца Q. Гипертоническую болезнь в анамнезе имели 43 человека. Для верификации функционального класса (ФК) ХСН была использована Нью-Йоркская классификация ХСН и тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Ко II ФК отнесены 24 пациента (44,5 %), у 28 (51,9 %) диагностирован III ФК и 2 (3,6 %) человека имели IV ФК. Все больные были рандомизированы на 2 группы: 1-я ($n = 34$) в качестве препаратов базисной терапии ХСН принимала бисопролол ($5,7 \pm 0,8$ мг/сут.), эналаприл, статины, аспирин и при необходимости диуретики и нитраты; 2-я ($n = 20$), в которой бета-АБ бисопролол заменили на карведилол в средней дозировке $32,6 \pm 3,4$ мг/сут. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клинико-гемодинамическим параметрам и применяемым дозам стандартной терапии. Период наблюдения составил 12 месяцев.

Всем пациентам исходно, через 12 недель и по завершении наблюдения, проводили клиническое обследование, определяли ТШХ и ФК ХСН, выполняли эхокардиографическое исследование на аппарате VOLUSON 530-D и изучали функциональное состояние почек. Систолическую функцию левого желудочка оценивали по фракции выброса (ФВ ЛЖ), а диастолическую – по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А, а также времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления трансмитрального потока (DT). Нарушением диастолической функции считали изменения следующих показателей: IVRT > 105 мс, E/A < 0,5 и DT > 280 мс [4]. Также определяли локальную (сегментарную) сократимость миокарда и рассчитывали ее интегральный показатель – индекс локальной сократимости (ИЛСМ). Для изучения состояния почек исследовали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина, функциональный почечный резерв (ФПР) определяли как степень увеличения базальной СКФ после стимуляции мясным белком, выраженную в процентах [5]. Рассчитывали канальцевую реабсорбцию (КР), клиренс и суточную экскрецию натрия, определяли относительную плотность в утренней порции мочи. Уровень альбумина в моче оценивали с помощью количественного метода (набор реактивов фирмы "Olvex Diagnosticum"). Экскрецию от 30 до 300 мг/сут. считали микроальбуминурией (МАУ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах отмечено статистически значимое улучшение клинического состояния (табл. 1). Однако более выраженные изменения были выявлены во 2-й группе больных, получавших карведилол. Так, ФК тяжести ХСН снизился

на 27,7 % в 1-й и 31,2 % во 2-й группах. Достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке по данным ТШХ в двух группах (на 29,0 % и 25,5 % в 1-й и 2-й группах соответственно). Наметилась тенденция к снижению количества приступов стенокардии в неделю и потребности в нитроглицерине. К концу года эти показатели составили –62,9 %, –63,2 % в 1-й группе и –58,1 %, –56,5 % во 2-й соответственно. Прием карведилола сопровождался более благоприятной динамикой морфофункциональных параметров сердца. В течение года в двух группах отмечалось постепенное восстановление сократительной способности миокарда, что характеризовалось повышением ФВ ЛЖ и снижением ИЛСМ. При этом более благоприятная динамика наблюдалась у больных, принимавших карведилол. Так, ФВ во 2-й группе увеличилась на 8,97 %, в 1-й – на 5,14 %. На фоне приема карведилола отмечалось достоверное уменьшение ИЛСМ на 29,9 % в сравнении с группой бисопролола (24,9 %). Показатели конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ и размеры левого предсердия (РЛП) в обеих группах в конце наблюдения изменялись недостоверно. Терапия карведилолом и бисопрололом сопровождалась улучшением диастолической функции сердца. Так, показатель IVRT в конце исследования в 1-й группе уменьшился на 0,26 и на 1,99 % во 2-й. Аналогичная динамика прослеживается и в отношении времени замедления DT: уменьшение показателя на 2,21 в 1-й группе и на 2,84 % во 2-й.

Влияние терапии различными бета-АБ на функциональное состояние почек отражено в табл. 2. Терапия карведилолом в течение 12 месяцев сопровождалась улучшением функционального состояния клубочкового аппарата почек: клиренс креатинина во 2-й группе достоверно вырос на 32,2 %, в то время как в группе бисопролола наметилась тенденция к снижению этого показателя.

Таблица 1

Влияние терапии на клиническое состояние пациентов и морфофункциональные параметры сердца

Показатель	Группа 1, бисопролол (n = 34)			Группа 2, карведилол (n = 20)		
	исходно	48 недель	Δ %	исходно	48 недель	Δ %
ФК ХСН	2,71±0,71	1,96±0,89	–27,7	2,63±0,85	1,81±0,79*	–31,2
Дистанция 6 мин. ходьбы, м	286,8±8,15	370,0±9,97*	29,0	310,0±9,91	389,0±7,44	25,5
ФВ ЛЖ, %	38,9±2,59	40,9±2,33	5,14	39,0±2,55	42,5±2,69	8,97
САД, ммртст	125,8±3,87	135,7±3,84	7,87	124,7±3,94	129,3±3,49	3,69
ДАД, ммртст	77,8±2,73	85,0±2,81	9,25	80,5±3,14	81,9±2,78	1,74
ЧСС, мин. ^{–1}	65,2±3,14	66,3±2,72	1,69	65,0±2,81	67,5±3,28	3,85
КДР ЛЖ, мм	53,8±2,58	54,6±2,48	1,49	55,2±2,62	54,6±2,58	–1,09
РЛП, мм	41,2±2,49	40,9±1,99	–0,73	40,1±2,08	39,8±1,84	–0,75
Е/А	1,11±0,79	1,16±1,03	4,5	1,00±0,61	1,04±0,91	4,0
IVRT, мсек	115,6±5,20	115,3±4,97	–0,26	115,6±5,26	113,3±5,12	–1,99
DT, мсек	216,9±7,46	212,1±7,40	–2,21	221,9±7,29	215,6±7,85	–2,84
ИЛСМ	3,42±1,89	2,57±1,89	–24,9	5,37±2,38	3,76±1,99*	–29,9

Примечание. Достоверность различий с показателями до лечения: при * – $p < 0,05$.

Влияние терапии на показатели функционального состояния почек

Показатель	Группа 1, бисопролол (n = 34)			Группа 2, карведилол (n = 20)		
	исходно	48 недель	Δ %	исходно	48 недель	Δ %
СКФ, мл/мин/1,73м ²	79,8±6,39	76,5±5,90	-4,14	68,6±5,34	90,7±5,27*	32,2
% больных со сниженной СКФ	59,4	65,2	9,76	75	18,8**	-74,9
% больных с истощенным ФПР	35	20	-42,9	50	15**	-70
KP, %	98,4±0,98	98,5±1,00	0,10	98,3±0,83	98,7±1,10*	0,41
Сут. экскреция Na, ммоль/сут	208,9±9,57	256,4±10,8	22,7	183,3±9,19	257,2±8,51*	40,4
Клиренс а, мл/мин	1,05±0,74	1,23±0,66	17,1	0,92±0,59	1,23±0,57*	33,7
МАУ, мг/сут	167,2±12,9	127,3±4,93*	-23,9	156,0±12,7	75,3±10,0*	-51,7
% больных с МАУ	79,2	55,0*	-25,9	81,2	31,2**	-61,6
Относительная плотность в утр. порции мочи	1011,8±2,25	1012±2,19	0,08	1008,8±2,02	1013±2,24	0,42

Примечание. Достоверность различий с показателями до лечения: при * - $p < 0,05$; при ** - $p < 0,01$.

Увеличение среднего значения СКФ наблюдалось за счет роста клиренса креатинина у больных с исходно сниженной СКФ, в результате чего их количество во 2-й группе уменьшилось на 74,9 %, $p < 0,001$. Различия по этому параметру между группами высокодостоверно ($p < 0,001$). Оба режима терапии оказали существенное влияние на внутриклубочковую гемодинамику. В обеих группах отмечался рост ФПР. Во 2-й группе исходно истощенный ФПР выявлен у 50 % больных. Среди них у 70% через 48 недель лечения ФПР нормализовался, $p < 0,01$ (прирост СКФ > 10 % после мясной нагрузки). При приеме бисопролола в составе базисной терапии ХСН подобные изменения произошли лишь у 42,9 % обследованных. Различия между конечными результатами в двух группах достоверно ($p = 0,024$).

Установлено положительное влияние терапии обоими бета-АБ на функциональное состояние канальцев. Об этом свидетельствует увеличение KP в двух группах, но достоверно лишь во 2-й. При любом варианте терапии у больных ХСН в постинфарктном периоде наблюдалось увеличение клиренса и суточной экскреции натрия. Терапия карведилолом сопровождалась статистически значимым ростом данных параметров. Различия по показателю клиренса натрия и суточной экскреции натрия между группами – на уровне тенденции ($p = 0,093$). Терапия бисопрололом и карведилолом оказывала позитивное влияние на функцию дистальных канальцев, о чем свидетельствует увеличение относительной плотности в утренней порции мочи в двух группах (более выраженное во 2-й). К концу периода наблюдения в обеих группах отмечалось достоверное снижение средних значений МАУ (различия между группами достоверны, $p = 0,022$) и уменьшение количества больных с выявляемой МАУ (различия между группами высокодостоверны, $p = 0,005$). Однако назначение карведилола сопровождалось более выраженным антипротеинурическим эффектом, как в снижении средней величины МАУ (на 51,7 %, $p < 0,05$), так и в уменьшении количества больных с МАУ (на 61,6 %, $p = 0,005$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение бисопролола и карведилола приводит к достоверному улучшению клинического состояния и функций почек у пациентов пожилого возраста с ХСН, характеризуется хорошей переносимостью. При этом для карведилола характерен в большей мере эффект, существенно ослабляющий процессы ремоделирования ЛЖ, что может препятствовать прогрессированию ХСН, и способствует улучшению прогноза и качества жизни пациентов пожилого возраста с ХСН. Карведилол обладает более выраженными нефропротективными свойствами и может рассматриваться как препарат выбора длительной терапии ХСН, особенно в случае исходного нарушения функции почек.

ЛИТЕРАТУРА

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности // М. – Медиа Медика. – 2000. – 266 с.
- Логачева И.В., Павленко Е.П., Зотов И.Л. // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2004. – № 5(6). – Р. 292–294.
- Мареев В.Ю. // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2004. – № 5(2). – Р. 60–62.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2003. – № 4(6). – Р. 276–298.
- Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах. Т. 1 / Под ред. И.Е. Тареевой / РАМН. – М.: Медицина. – 1995. – 499 с.
- Рылова А.К., Розанов А.В. // Журн. Сердце. – 2005. – № 4(1). Р. 49–53.
- Ситникова М.Ю., Максимова Т.А., Козлова С.Н. и др. // Клиническая фармакология. – 2001. – № 10(1). – Р. 49–52.
- Старкова Г.В. // Дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград. – 2004. – 240 с.
- Терентьев В.П., Ческикова А.И. // Юж.-Рос. мед. журнал. – 2004. – № 2. – Р. 80–83.
- Терещенко С.Н. // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2002. – № 3(1). – Р. 29–30.
- Терещенко С.Н., Демидова И.В. // Журн. Сердце. – 2001. – № 1(5). – Р. 251–256.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency study II (CIBIS-II) // A randomized trial. Lancet. – 1999. – Vol. 353. – Р. 9–13.
- Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B., et al. // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – Р. 1295–1302.
- Packer M., Coats A.D., Fowler M.B. et al. // N. Engl J. Med. – 2001. – Vol. 344, № 22. – Р. 1651–1658.
- Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. // Study. Circulation. – 2002. – Vol. 106. Р. 2194–2199.