

На правах рукописи

Суджибан Санджив

**ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЭФФЕКТ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ
РАННЕМ НАЗНАЧЕНИИ НА КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ
ПАРАМЕТРЫ, ФУНКЦИЮ ПОЧЕК, ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И N-
ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ПРОМОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



МОСКВА – 2010 г.

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии медицинского факультета
ГОУ ВПО Российского Университета Дружбы Народов

Научный руководитель:
академик РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор

Валентин Сергеевич Моисеев

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук,
профессор

Борис Яковлевич Барт

доктор медицинских наук,
профессор

Игорь Анатольевич Борисов

Ведущая организация: “Московский Государственный Медико-
Стоматологический Университет ”

Защита состоится 29 апреля 2010 г. в 13 часов на заседании Диссертационного
совета Д 212.203.18 в Российском университете дружбы народов (117292, г.
Москва, ул. Вавилова, д. 61; Городская клиническая больница №64)

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского
университета дружбы народов (117198, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6)

Автореферат разослан 29 марта 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Павел Петрович Огурцов

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Сердечная недостаточность (СН) является самым частым и грозным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующимся низким качеством жизни пациентов и неблагоприятным прогнозом.

Распространенность СН составляет 2-3%, а среди пациентов в возрасте 70-80 лет - 10-20% (Kenneth Dickstein et al., 2008). Распространенность в популяции Европейской части России хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV функционального класса составляет 2,3 % (Беленков Ю.Н., 2004). В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении больных с ХСН. Тем не менее, летальность среди больных, госпитализированных по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) выше, чем при стабильном течении СН. Смертность пациентов с СН за 30 дней после первой госпитализации приближается к 11-20% и 30-45% за 12 месяцев наблюдения (Jong P et al., 2002). ОДХСН является самой частой причиной госпитализации пациентов старше 65 лет (McCullough PA et al., 2002). Частота повторной госпитализации по этому поводу составляет 20 % за первый месяц и достигает 29-47% за 3-6 месяцев (Aghababian RV., 2002). Все это определяет необходимость углубления представлений о патогенезе, совершенствования диагностических и лечебных подходов при ОДХСН.

В последнее время, все большее значение придают, так называемому кардиоренальному синдрому среди пациентов с СН (Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б., 2003). Как показали данные из «Регистра Острой Декомпенсации Сердечной Недостаточности» (ADHERE), более 95% пациентов имело ту или иную степень почечной дисфункции на момент госпитализации с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (Heywood JT et al., 2005). Выявлено что дисфункция почек неблагоприятно влияет на функцию сердца и наоборот (Кобалава Ж.Д., Монсеев В.С., 2002).

В 'in vitro' и 'in vivo' исследованиях на животных показано, что избыточное образование свободных радикалов или нарушение антиоксидантной функции приводит к дисфункции кардиомиоцитов (Goldhaber JI et al., 1989), поражению сердечной ткани (Burton KP et al., 1984), снижению сердечной сократимости (Blaustein AS et al., 1986) и соответственно развитию и прогрессированию СН. Показана роль катехоламинов в индуцировании оксидативного стресса в самом сердце (Singal PK et al., 1983). Церулоплазмин является фактором, играющим особую роль при оксидативном стрессе и проявляющим антиоксидантные свойства через повышение оксидативной активности (Atansiu, R.L et al., 1998). Кардиопротективный эффект церулоплазмينا связан с предотвращением высвобождения норадреналина свободными радикалами (Gutteridge JM et al., 1992).

Повышение уровня в плазме мозгового натриуретического пептида (МНП), нейрого르몬а, который выделяется желудочками в ответ на напряжение их стенок, является диагностическим маркером СН, а также предиктором тяжести и смертности при ХСН. Имеется достаточно данных о том, что уровень МНП связан со степенью тяжести СН (Tsutamoto.T et al., 1997), и, следовательно, с функциональным классом ХСН по NYHA. Имеются данные об уменьшении уровня МНП при улучшении клинического состояния пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН. При этом существует определенный дефицит информации о частоте и характере нарушения фильтрационной функции почек, уровне оксидативного стресса, антиоксидантной защиты, МНП при ОДХСН, а также динамике этих показателей на фоне лечения.

Лечение больных с ОДХСН остается трудной задачей ввиду узкого терапевтического подхода и отсутствия достаточных доказательных данных. Целью терапии ОДХСН являются, прежде всего, коррекция нестабильной гемодинамики, уменьшение симптомов и застойных явлений, получение адекватного диуреза и коррекция электролитного баланса (Adams KF et al., 2006).

Однако ряд препаратов, назначаемых при ОДХСН, уменьшая признаки и симптомы СН, могут ухудшать функцию почек и повышать смертность больных.

Мало изученным остается вопрос о тактике применения бета-адреноблокаторов в период ОДХСН. Бета-адреноблокаторы являются важнейшей частью фармакотерапии стабильной ХСН (Моисеев В.С, Моисеев С.В, Кобалава Ж.Д., 2008). Благодаря снижению нейрогуморальной гиперактивности препараты этой группы при длительном применении приводят к улучшению систолической функции ЛЖ с увеличением фракции выброса (ФВ ЛЖ) на 29% (Philippe Lechat et al., 1998), обратному ремоделированию в виде регресса массы миокарда и нормализации формы желудочков (Hall SA et al., 1995). Многие крупные исследования (COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS-II, SENIORS) продемонстрировали способность β -адреноблокаторов достоверно снижать смертность при ХСН. Вместе с тем, наличие отрицательного инотропного эффекта рассматривается в качестве основного аргумента для противопоказания к назначению этих препаратов при острой СН, что определяет необходимость их отмены при ОДХСН. При этом вопросы о времени возобновления/начала лечения β -адреноблокаторами в период ОДХСН остаются в некоторой степени открытыми. В пользу как можно более раннего включения в комплекс терапии ОДХСН препаратов этой группы косвенно свидетельствует ретроспективный анализ исследований OPTIMIZE-HF, COMET и ESCAPE, показавший, что продолжение лечения или снижение дозы β -адреноблокаторов на момент госпитализации по поводу ОДХСН в сравнении с их отменой, сопровождалось лучшим исходом.

Требует уточнения вопрос об эффективности и безопасности использования в данной клинической ситуации препаратов с различными фармакологическими свойствами. Так, среди всех β -адреноблокаторов, небиволол обладает наименьшим отрицательным инотропным эффектом и является высокоселективным антагонистом β_1 -рецепторов (Hanke Mollnau et al., 2003). Кроме того, небиволол имеет вазодилатирующие свойства, реализуемые через L-аргинин/NO-систему (Altwegg LA et al., 2000), улучшает эндотелиальную функцию у больных с сердечно-сосудистой патологией (Lekakis JP et al., 2005), обладает антиоксидантными свойствами (Mason RP et al., 2006), что делает перспективным применение препарата при ОДХСН.

Цель исследования

Изучить клинические и гемодинамические эффекты раннего назначения небиволола и бисопролола, а также их влияния на почечную функцию, уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида и маркеров оксидативного стресса у больных острой декомпенсацией постинфарктной ХСН.

Задачи исследования

1. Изучить влияние небиволола и бисопролола на переносимость физической нагрузки по данным 6-минутного теста с ходьбой (ШМТ) и динамику показателей морфофункционального состояния миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии у больных госпитализированных с клиникой острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.
2. Изучить влияние небиволола и бисопролола на уровень NT- промозгового натрийуретического пептида, показатели липидного профиля, оксидативного стресса

(концентрация малонового диальдегида плазмы) и антиоксидантной защиты (уровень церулоплазмина) у больных с клиникой острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

3. Оценить клиническую эффективность и безопасность раннего назначения небиволола и бисопролола у больных ОДХСН и их влияние на частоту повторной госпитализации после шестимесячного периода лечения.
4. Изучить взаимосвязь показателей функции почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации) с тяжестью сердечной недостаточности, а также влияние небиволола и бисопролола на функцию почек.

Научная новизна

Впервые изучена сравнительная эффективность и безопасность раннего назначения β -адреноблокаторов небиволола и бисопролола у больных госпитализированных с клиникой ОДХСН. Продемонстрировано положительное влияние β -адреноблокаторов на морфо-функциональное состояние миокарда ЛЖ с увеличением ФВ ЛЖ при раннем (на 2-3 день) назначении этой группы препаратов больным с ОДХСН. Контролируемая терапия β -адреноблокаторами приводит к сопоставимому увеличению толерантности к физическим нагрузкам.

Доказана роль NT-проМНП в качестве маркера тяжести СН. Более высокие цифры NT-проМНП отмечены именно у пациентов с наиболее тяжелым течением СН. Показано, что измерение уровня NT-проМНП в динамике позволяет наиболее адекватно оценить эффективность проводимой терапии, так как выявлена корреляционная связь между динамикой уровня NT-проМНП и динамикой ФК ХСН, пройденной дистанции при ШМТ и ФВЛЖ.

Терапия β -адреноблокаторами небивололом и бисопрололом сопровождается сопоставимым уменьшением степени оксидативного стресса.

Показано что контролируемая терапия небивололом и бисопрололом привела к уменьшению частоты повторной госпитализации.

Практическая значимость

Раннее назначение небиволола и бисопролола больным с ОДХСН привело к снижению частоты повторных госпитализаций.

Показано достоверное положительное влияние небиволола и бисопролола на сократительную способность миокарда ЛЖ и увеличение переносимости физических нагрузок у пациентов, госпитализированных с клиникой ОДХСН, что оправдывает раннее их применение у этой категории пациентов.

Показано достоверное снижение уровня NT-проМНП плазмы и уменьшение степени оксидативного стресса на фоне 6-месячной терапии β -адреноблокаторами, что оправдывает целесообразность определения уровня этих маркеров в динамике для более точной оценки эффективности терапии у больных с ОДХСН.

Внедрение в практику

Материалы диссертации, ее выводы и рекомендации используются в учебном процессе и практической деятельности кафедр факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней РУДН, а также в практической деятельности ГКБ № 64 г. Москвы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности сопровождается существенными нарушениями функции почек и повышением уровня NT-проМНП.

2. Длительная терапия больных с клиникой острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности β -адреноблокаторами приводит к увеличению толерантности к физическим нагрузкам.
3. Раннее назначение β -адреноблокаторов пациентам с клиникой острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности приводит к улучшению систолической функции миокарда.
4. Терапия β -адреноблокаторами способна снижать уровень NT- проМНП плазмы и степень оксидативного стресса у больных с клиникой острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.
5. Раннее назначение β -адреноблокаторов больным с клиникой острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности не приводит к ухудшению почечной функции.

Апробация работы

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней Российского Университета Дружбы Народов 11 ноября 2009 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научных работы, в том числе 2 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (литературный обзор, материалы и методы, результаты исследования, обсуждения). В тексте содержится 12 таблиц, 10 рисунков. Список литературы содержит 233 источников, из них 13- на русском и 220- на иностранных языках.

Содержание работы

Общая характеристика больных

Работа выполнена на базе терапевтических и кардиологических отделений ГКБ № 64 г. Москвы. В исследование включено 40 пациентов с острой декомпенсацией ХСН в возрасте от 56 до 85 лет (71,4±6,6 лет).

Критерии включения в исследование: наличие в анамнезе у больных клинической картины ХСН III-IV ФК по NYHA (New York Heart Association), ФВЛЖ \leq 40%, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), наличие при поступлении одышки, удушья в покое или при минимальной физической нагрузке и наличие рентгенологических признаков венозного застоя в легких. Исключались из исследования пациенты с клиникой острого коронарного синдрома, с атрио-вентрикулярной блокадой II-III степени, недавно перенесшие ИМ (в предшествующие 3 месяца), с синдромом слабости синусового узла, и с тяжелыми поражениями печени и почек (СКФ < 30 мл/мин).

Клиническая и демографическая характеристика больных представлена в таблице № 1

Таблица 1

Общая характеристика больных ОДХСН.

Показатель	n=40
Средний возраст, лет	71,4±6,6
Мужчины, n (%)	22(55)

ФК ХСН по NYHA (анамнез), n (%)	
III	27(67,5)
IV	13(32,5)
Длительность ХСН, лет	3,50±1,34
Частота госпитализации по поводу ОДХСН за последние 6 месяцев, n (%)	16(40)
Артериальная гипертензия, n (%)	35(87,5)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15(37,5)
Дислипидемия, n (%)	20(50)
Ожирение, n (%)	9(22,5)
ИМТ (кг/м ²)	25,4±4,9
Фибрилляция предсердий, n (%)	13(32,5)
Курение, n (%)	18(45)
ХОБЛ, n (%)	5(12,5)
СКФ _{MDRD} , мл/мин/1,73м ²	49,5±11,8
СКФ<60 мл/мин/1,73м ² , n(%)	33(82,5)

Большинство больных имели факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе имела место у 35 (87,5%) больных, сахарный диабет (СД) – у 15 (37,5%), курение – у 18 (45%), дислипидемия – у 20 (50%), ожирение – у 9 (22,5%) пациентов со средним значением индекса массы тела (ИМТ) 25,4±4,9 кг/м². Кроме того, фибрилляция предсердий имела место у 13 (32,5%) пациентов, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 5 (12,5%) пациентов, хроническая болезнь почек (ХБП) III стадии с СКФ_{MDRD}<60 мл/мин/1,73м² – у 33 (82,5%) больных.

На момент госпитализации по поводу ОДХСН β-адреноблокаторы, принимаемые больными амбулаторно, были отменены и потребовалась активная терапия с внутривенным применением фуросемида, вазодиллятора нитроглицерина и/или инотропные препараты (допамин, добутамин). После клинической стабилизации состояния пациентов в виде уменьшения явлений СН и прекращения парентерального введения вазодилляторов и диуретиков, на 2-3 сутки методом простой рандомизации (методом конвертов) назначался небиволол (Небилет, Berlin-Chemie, Германия) в начальной дозе 1,25 мг (I группа - 21 пациентов) или бисопролол (Конкор, Nусcomed, Норвегия) в дозе 1,25 мг (II группа-19 пациентов). Титрация доз препаратов проводилась каждые 2 недели под контролем симптомов и признаков СН, уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Суточная доза небиволола составила 7,38±2,01 мг, бисопролола 6,97±2,29 мг.

Срок наблюдения составил 6 месяцев.

Методы исследования

В процессе обследования больных применялись: опрос и сбор анамнеза, осмотр с аускультацией сердца, легких и сосудов, измерение АД и ЧСС, электрокардиограмма в 12 отведениях, рентгенография грудной клетки, ШМТ ходьбы, определение ФК ХСН (исходя из данных опроса, физикального обследования и результатов ШМТ ходьбы), эхокардиография, NT- проМНП плазмы, определение степени оксидативного стресса по уровню малонового диальдегида плазмы, определение концентрации церулоплазмينا в качестве показателя антиоксидантной защиты и биохимический анализ крови.

Биохимический анализ крови с определением уровня холестерина, триглицеридов и креатинина проведен на биохимическом анализаторе 'Hitachi 912'.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле, разработанной при анализе исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group) (Levey A.S., et al., 2000).

Оценка биоэлектрической активности по результатам электрокардиограммы проводилась на аппарате Nihon Kohden (производство Японии) в 12 отведениях.

Рентгенография грудной клетки проведена в прямой проекции, при которой сделан акцент на размер поперечника сердца и степень выраженности застойных явлений, а также для выявления признаков легочной инфекции.

Оценка переносимости физической нагрузки по результатам теста 6-минутной ходьбы с учетом рекомендаций американского торакального общества (American Thoracic society, 2002) проводилась перед выпиской из стационара и через 6 месяцев.

Определение ФК ХСН проводилось в соответствии с классификацией NYHA, а также в зависимости от данных 6-минутного теста (ШМТ) с ходьбой.

Эхокардиографическое исследование проводилось перед назначением β -адреноблокаторов и через 6 месяцев наблюдения. Исследование проводилось на аппарате VIVID 7 (GE, США) с оценкой конечно-систолического размера левого желудочка (КСРЛЖ), конечно-диастолического размера ЛЖ (КДРЛЖ), нарушений локальной сократимости различных сегментов ЛЖ и ФВЛЖ. Диастолическая дисфункция оценивалась по скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (Е, см/сек), скорости трансмитрального кровотока в фазу позднего наполнения (А, см/сек), времени замедления (DT, мсек) и по изоволюмическому времени расслабления (IVRT, мсек).

Уровень NT-проМНП плазмы определялся перед назначением β -адреноблокаторов и через 6 месяцев на аппарате Mini-Vidas методом фермент-связанного флуоресцентного анализа (ELFA- Enzyme-Linked Fluorescent Assay).

Уровень малонового диальдегида (МДА) определялся перед назначением β -адреноблокаторов и после 6-месячного лечения исследованием сыворотки на спектрофотометре типа СФ-46.

Уровень церулоплазмينا определялся в те же сроки методом турбидиметрии на биохимическом анализаторе 'Hitachi 912'.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0», Statsoft (США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Колмогорова-Смирнова. При неправильном распределении признаков для описания использовалась медиана, а также 25% и 75% процентиля, при нормальном распределении – среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых групп, при неравномерности распределения использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Манн-Уитни. Проверка гипотез о различиях между независимыми группами по качественным бинарным признакам проводилась с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 , а при малом числе наблюдений – с помощью точного критерия Фишера. Корреляционная связь оценивалась по Спирману для непараметрических данных и по Персону для параметрических. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Изучение клинической характеристики больных ОДХСН

Средний возраст пациентов I и II группы составил $70,5 \pm 7,4$ и $72,3 \pm 5,7$ лет соответственно. АГ в анамнезе имела место у 18 (86%) больных I группы и у 17 (89%) II

группы. Средняя продолжительность АГ составила $15,11 \pm 4,13$ и $16,06 \pm 3,96$ лет в I и II группах соответственно. Фибрилляция предсердий в анамнезе имела место у 5 (24%) и 8 (42%) пациентов I и II групп соответственно. Продолжительность фибрилляции предсердий составила 8 [6,9] лет у пациентов I группы и 7,5 [3,5, 8,5] лет во II группы. СД 2 типа в анамнезе имел место у 7 (33%) и 8 (42%) пациентов I и II групп соответственно. В I и II группах продолжительность СД составила 11[6,15] и 10[5,5, 14] лет соответственно. Курение в анамнезе наблюдалось у 11(52%) из I группы и 7 (37%) из II группы. Средняя продолжительность анамнеза курения была 40[30,45] лет. Количество пачки-лет составило 22,5[15,35] и 25[20,30] пачки-лет в I и II группах соответственно. Ожирение имело место у 4 (19%) больных из I группы и 5 (26%) из II группы. Избыточная масса тела имела место у 6 пациентов. Среднее ИМТ составило $25,1 \pm 4,6$ и $25,8 \pm 5,4$ кг/м² в I и II группах соответственно. Дислипидемия имела место у 9 (43%) больных I группы и 11 (58%) из II группы. Хроническая обструктивная болезнь легких имела место у 2 (9%) и 3 (16%) пациентов I и II групп соответственно. СКФ_{MDRD} <60 мл/мин/1,73м² выявлена у 17 (81%) и 16 (84%) пациентов I и II групп соответственно. Среднее значение СКФ в I и II группах составило $48,5 \pm 12,0$ и $50,6 \pm 11,7$ мл/мин/1.73м² соответственно.

Клинико-демографическая характеристика пациентов I и II группы представлена в таблице 2.

Таблица 2

Исходная клинико-демографическая характеристика больных I и II группы

Показатель	I группа n=21	II группа n=19
Возраст, лет	$70,5 \pm 7,4$	$72,3 \pm 5,7$
Мужчины, n (%)	12(57)	10(53)
Артериальная гипертония, n (%)	18(86)	17(89)
Сахарный диабет, n (%)	7(33)	8(42)
Дислипидемия, n (%)	9(43)	11(58)
Ожирение, n (%)	4(19)	5(26)
ИМТ (кг/м ²)	$25,1 \pm 4,6$	$25,8 \pm 5,4$
Фибрилляция предсердий, n (%)	5(24)	8(42)
Курение, n (%)	11(52)	7(37)
ХОБЛ, n (%)	2(9)	3(16)
Длительность ХСН, лет	$3,43 \pm 1,33$	$3,58 \pm 1,39$
СКФ _{MDRD} , мл/мин/1.73м ²	$48,5 \pm 12,0$	$50,6 \pm 11,7$
СКФ <60 мл/мин/1.73м ² , n(%)	17(81)	16(84)
ФК ХСН (анамнез), n (%)		
III	14(67)	13(68)
IV	7 (33)	6(32)
Частота ОДХСН за 6 месяцев до госпитализации, n (%)	9(43)	7(37)

Причины, приводящие к развитию ОДХСН являлись: гипертонический криз в 15 (37,5%) случаях, фибрилляция предсердий тахисистолической формы у 10 (25%) пациентов, несоблюдение водно-солевого режима у 12 (30%), отмена приема

препаратов (β -блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики) у 13 (32,5%) и обострение бронхо-легочной инфекции у 4 (10%) больных. У части больных более чем одна причина сыграла роль в ухудшении СН.

Отмечена достаточно высокая частота постоянного приема разных препаратов, предназначенных для терапии больных с ХСН, в течение 3 месяцев до настоящей госпитализации. Группы сопоставимы по частоте приема препаратов в течение этого срока.

Частота постоянно принимаемых препаратов в разных группах в течение 3 месяцев до момента настоящей госпитализации показана в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика сопутствующей терапии в разных группах в течение 3 месяцев до момента настоящей госпитализации.

Препараты	I группа n=21	II группа n=19	p
Ингибиторы АПФ, n(%)	17(81)	14(74)	0,43
β -адреноблокаторы, n(%)	15(71)	14(74)	0,69
Фуросемид, n(%)	17(81)	14(74)	0,43
Гидрохлортиазид, n(%)	7(33)	6(32)	0,67
Спиринолактон, n(%)	15(71)	11(58)	0,29
Дигоксин, n(%)	5(24)	4(21)	0,72
Аспирин, n(%)	18(86)	17(89)	0,78

В период лечения частота приема β -адреноблокаторов составляла 100%. Частота приема других препаратов в период наблюдения мало отличалась от приема соответствующих препаратов до госпитализации.

На фоне 6-месячной терапии небивололом и бисопрололом, отмечено достоверное и сопоставимое уменьшение систолического и диастолического АД и ЧСС (рис. 1 и 2).

(□- исходно систолическое АД, ■- через 6 месяцев систолическое АД, □- исходно диастолическое АД, □- через 6 месяцев диастолическое АД).

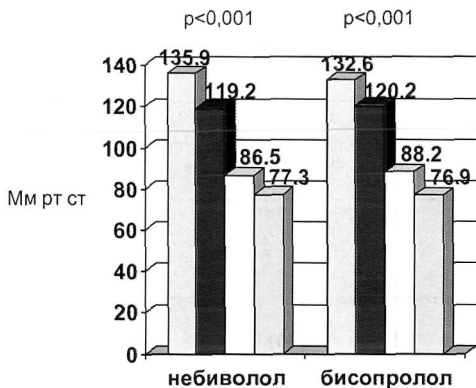


Рисунок 1. Динамика систолического и диастолического АД на фоне 6-месячной терапии β -адреноблокаторами небивололом и бисопрололом.

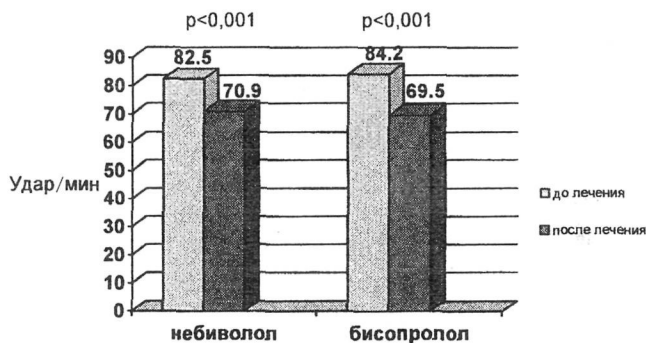


Рисунок 2. Динамика ЧСС на фоне лечения β -адреноблокаторами небивололом и бисопрололом.

Исходно значения ФВЛЖ в группе небиволола и бисопролола не различались ($p > 0,05$). На фоне 6-месячной терапии β -адреноблокаторами отмечается достоверное и сопоставимое нарастание ФВ ЛЖ в обеих группах, однако ФВ ЛЖ выросла несколько больше в группе небиволола (рис. 3), что, вероятно, обусловлено способностью небиволола вызвать артериодилатацию, приводящую к уменьшению периферического сопротивления и, следовательно, постнагрузки на сердце (Cockcroft JR et al., 1995). Кроме того, небиволол обладает меньшим отрицательным инотропным эффектом чем другие β -адреноблокаторы (Vrixius K et al., 2001).

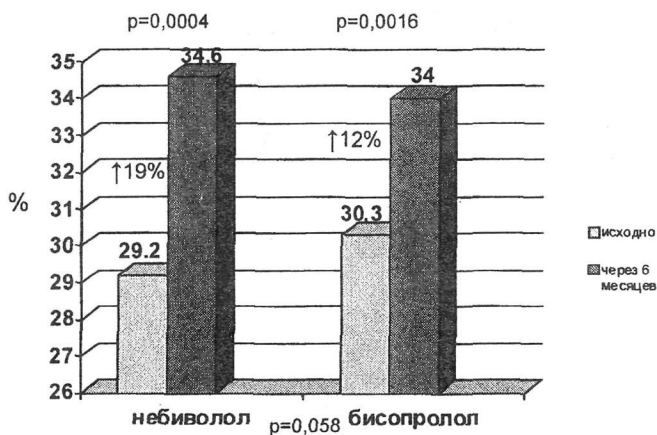


Рисунок 3. Динамика ФВЛЖ на фоне терапии небивололом и бисопрололом.

Морфологические показатели претерпели незначительные изменения на фоне терапии небивололом и бисопрололом (рис. 4 и 5). Возможным объяснением является недостаточный срок наблюдения, так как обратное ремоделирование ЛЖ на фоне терапии β -адреноблокаторами происходит в сроки более полугода (Hall SA et al., 1995).

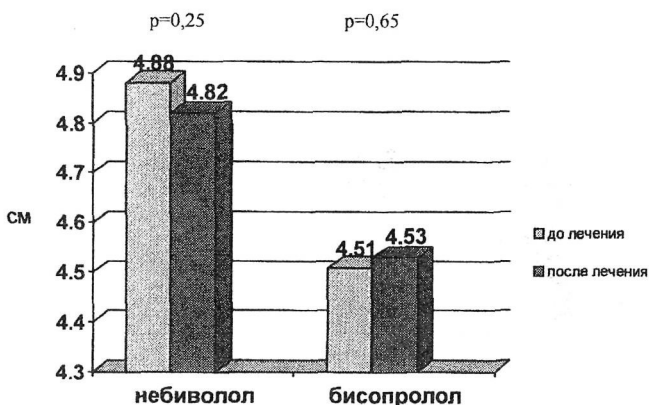


Рисунок 4. Динамика КСРЛЖ на фоне терапии небивололом и бисопрололом.

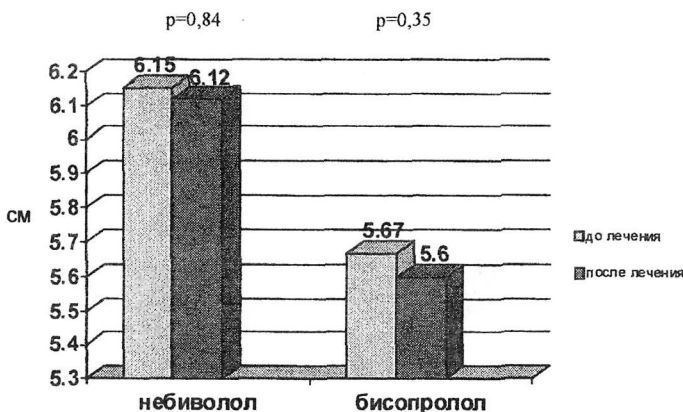


Рисунок 5. Динамика КДРЛЖ на фоне лечения небивололом и бисопрололом.

Уменьшение ФК ХСН наблюдалось у 11 (52%) пациентов в группе небиволола и у 8 (42%) пациентов в группе бисопролола. В I группе ФК ХСН снизился с 3[3;4] до 3[2;3] ($p=0,003$), во II группе с 3[3;4] до 3[2;3] ($p=0,012$). Разница между группами в снижении ФК ХСН не достигла степени достоверности ($p=0,68$).

После 6 месячного периода наблюдения отмечено увеличение пройденной дистанции при ШМТ у 18 (86%) пациентов I группы и у 15 (79%) больных II группы. В группе небиволола отмечено увеличение пройденной дистанции с 274[148,287] до 293[267,378] м, ($p=0,0005$), тогда как в группе бисопролола пройденная дистанция увеличилась с 243 [148,265] до 278[192,308] м, ($p=0,002$) (рис. 6). Увеличение пройденной дистанции оказалось несколько больше на фоне небиволола, что, вероятно, обусловлено лучшей перфузией мышц за счет вазодилатирующих свойств.

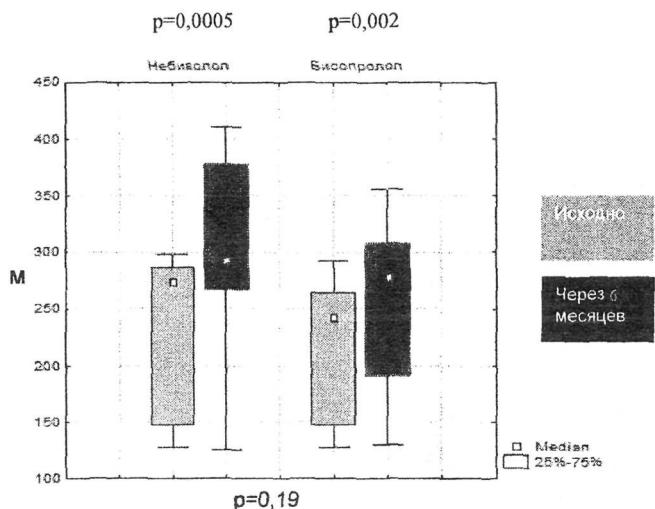


Рисунок 6. Динамика пройденной дистанции по данным ШМТ на фоне лечения небивололом и бисопрололом.

После 6 месячного периода лечения отмечено уменьшение уровня NT-проМНП у 15 (71%) больных в I группе и у 14 (74%) во II группе. Терапия небивололом и бисопрололом привела к достоверному и сопоставимому снижению уровня NT-проМНП плазмы через 6 месяцев лечения (рис. 7), что, вероятно, связано с уменьшением секреции этого пептида в ответ на уменьшение напряжения адаптационных механизмов за счет улучшения систолической функции миокарда.

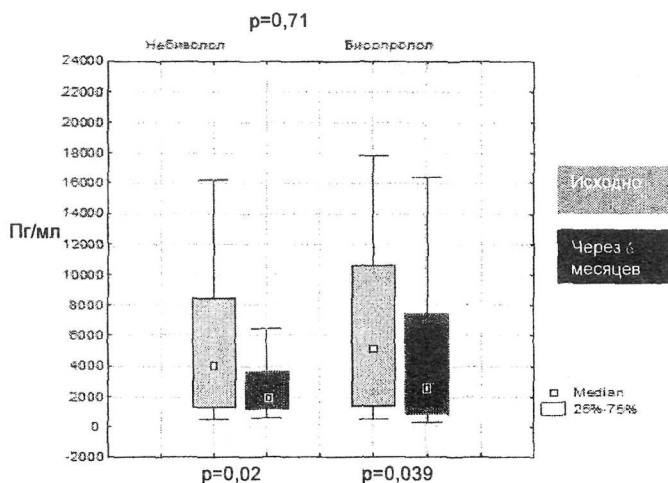


Рисунок 7. Динамика уровня NT-проМНП плазмы на фоне лечения небивололом и бисопрололом.

Шестимесячное лечение небивололом и бисопрололом привело к достоверному уменьшению степени оксидативного стресса со снижением уровня МДА и достоверному уменьшению напряженности антиоксидантной системы с уменьшением уровня церулоплазмينا (рис. 8 и 9). Уровни МДА и церулоплазмينا не различались по исходным значениям ($p > 0,05$). Сопоставимое, несмотря на наличие антиоксидантных свойств небиволола, уменьшение степени оксидативного стресса по уровню МДА согласуется с данными исследования Kugin ML et al.

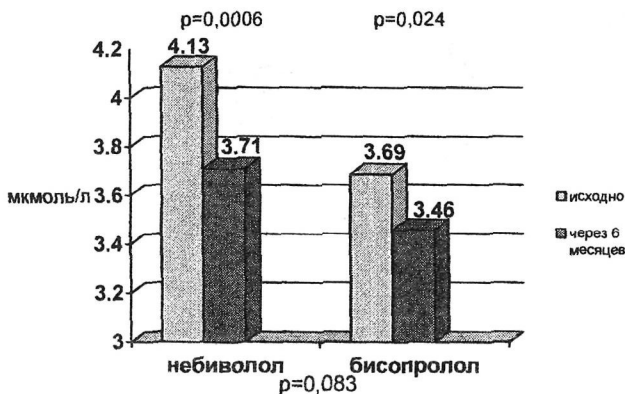


Рисунок 8. Динамика уровня МДА плазмы на фоне терапии небивололом и бисопрололом.

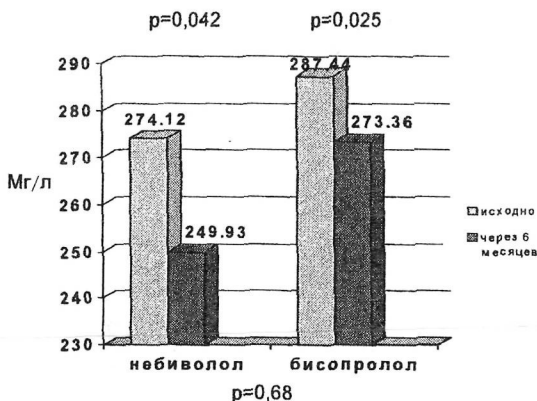


Рисунок 9. Динамика уровня церулоплазмينا плазмы на фоне лечения небивололом и бисопрололом.

На момент госпитализации отмечена достаточно высокая частота нарушения функции почек с СКФ_{MDRD} < 60 мл/мин/1,73м² - у 33 (82,5%) пациентов. Среднее исходное значение СКФ составило 49,5±11,8 мл/мин/1,73м². Терапия небивололом и бисопрололом привела к увеличению СКФ у 27 (67%) пациентов - у 13 (62%) пациентов I группы и у 14 (74%) пациентов II группы. Вероятно, нарастание СКФ (рис. 10), хотя

недостоверно, обусловлено улучшением почечной гемодинамики вследствие улучшения систолической функции миокарда.

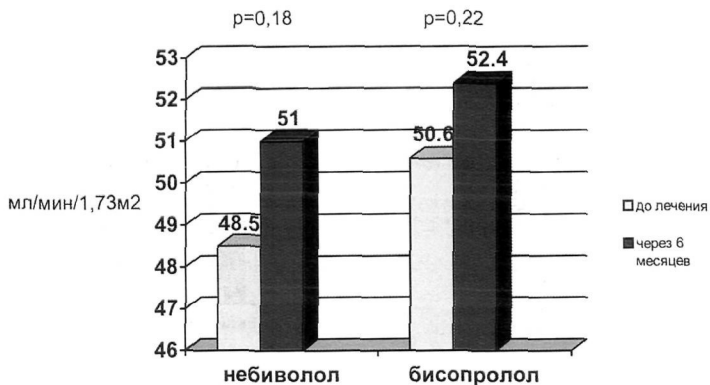


Рисунок 10. Динамика СКФ на фоне терапии небивололом и бисопрололом.

На фоне терапии бета-адреноблокаторами, уровень креатинина снизился у 27 (67%) пациентов - у 13 (62%) пациентов I группы и у 14 (74%) пациентов II группы. Отмечено ухудшение функции почек (повышение уровня креатинина более чем на 26,5 мкмоль/л) за 6-месячный срок лишь у одного пациента в группе бисопролола. На фоне лечения небивололом и бисопрололом отмечено достоверное уменьшение уровня креатинина (рис. 11).

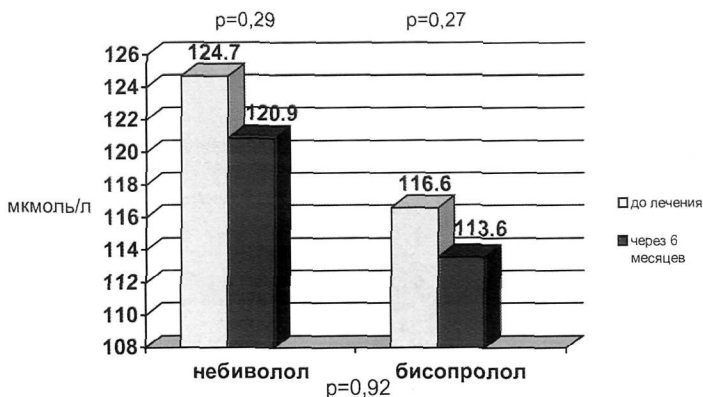


Рисунок 11. Динамика уровня креатинина на фоне терапии небивололом и бисопрололом.

Шести-месячное лечение небивололом и бисопрололом оказало незначительное влияние на уровни холестерина и триглицеридов плазмы (рис. 12 и 13).

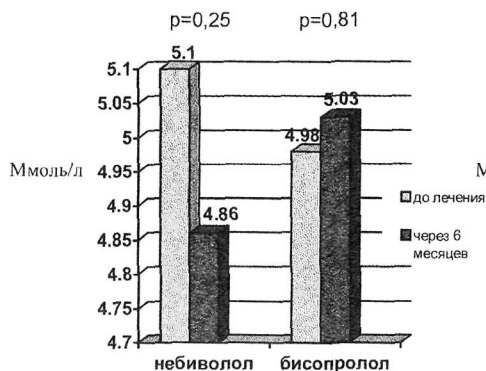


Рисунок 12. Влияние небиволола и бисопролола на уровень холестерина.

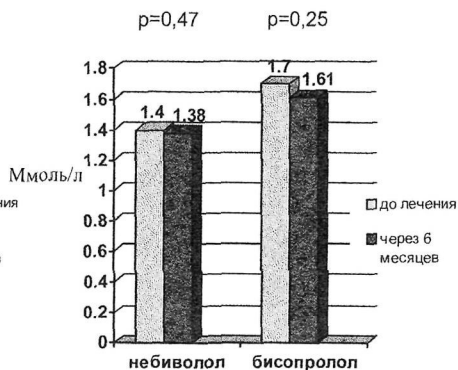


Рисунок 13. Влияние небиволола и бисопролола на уровень триглицеридов.

Частота повторной госпитализации по поводу ОДХСН за 6 месяцев до рандомизации составляла 40 %, что согласуется с другими данными (Aghababian RV.,2002). Контролируемое лечение привело к снижению частоты повторной госпитализации по поводу ОДХСН с 40% (16 случаев: 9- в I группе и 7- в II группе) до 28% (11 случаев: 6- в I группе и 5- в II группе) за 6 месяцев наблюдения, однако степень достоверности не достигнута (рис. 14).

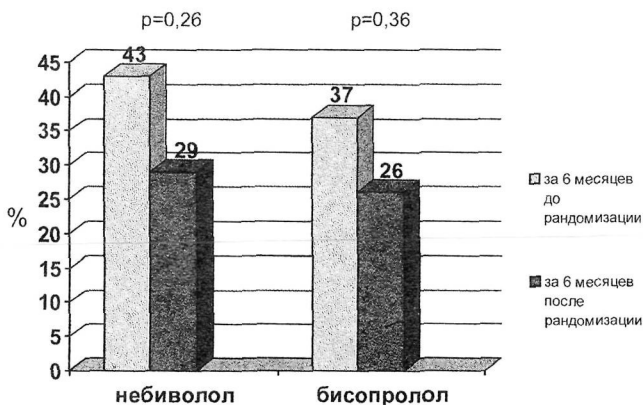


Рис 14. Частота повторной госпитализации на фоне терапии небивололом и бисопрололом.

Выводы

1. У больных постинфарктной систолической хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных по поводу острой декомпенсации выявляются существенные нарушения функции почек и повышение уровня NT-проМНП.
2. У больных острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности терапия небивололом и бисопрололом приводит к сопоставимому достоверному возрастанию переносимости физической нагрузки, о которой свидетельствует увеличение пройденной дистанции при 6-минутном тесте с ходьбой.
3. У больных острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности раннее назначение (на 2-3 день госпитализации) β -адреноблокаторов приводит к улучшению систолической функции миокарда в виде достоверного увеличения фракции выброса левого желудочка, причем терапия небивололом приводит к несколько более выраженному нарастанию этого показателя, что вероятно обусловлено дополнительными вазодилатирующими свойствами этого препарата.
4. Назначение небиволола и бисопролола больным в ранние сроки острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности приводит к достоверному снижению уровня NT-проМНП, уменьшению степени оксидативного стресса и напряженности антиоксидантной системы в виде снижения концентрации МДА и церулоплазмينا.
5. Раннее назначение небиволола и бисопролола больным острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности является безопасным и не сопровождается ухудшением функции почек и нарушением липидного обмена.

Практические рекомендации

1. Полученные в ходе исследования данные об эффективности и безопасности β -адреноблокаторов небиволола и бисопролола позволяют рекомендовать их применение у больных с ОДХСН в ранние сроки (2-3 сут) после госпитализации.
2. Рекомендуется динамическое определение уровня NT-проМНП плазмы у пациентов с клиникой ОДХСН для определения тяжести сердечной недостаточности и оценки эффективности проведенной терапии.
3. Рекомендуется динамическое определение уровня креатинина и СКФ, у пациентов с клиникой ОДХСН с целью своевременной коррекции проводимой терапии и оценки прогноза больных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. С.Суджибан., И.А.Мерай., Г.К.Киякбаев., В.С.Моисеев. Сравнительная эффективность раннего назначения небиволола и бисопролола после острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия- 2009; 4:41-44.
2. С.Суджибан., И.А.Мерай., Голостенова Л.М., Г.К.Киякбаев., В.С.Моисеев. Влияние небиволола и бисопролола на уровень NT-про мозгового натрийуретического пептида и оксидативный стресс после острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия- 2009; 5:46-49.
3. С.Суджибан., И.А.Мерай., Г.К.Киякбаев., В.С.Моисеев. Эффективность небиволола по сравнению с бисопрололом у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Российский Национальный Конгресс Кардиологов-2009; 6:стр 348.
4. С.Суджибан., И.А.Мерай., Г.К.Киякбаев., В.С.Моисеев. Влияние небиволола на гемодинамические показатели и переносимость физической нагрузки у пациентов, после эпизода острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия 'достижения клинической фармакологии в России'-2009; 6: 203-204.

Суджибан Санджив (Маврикий)

«острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности: эффект бета-адреноблокаторов при раннем назначении на клинико-гемодинамические параметры, функцию почек, оксидативный стресс и N-терминальный промозгового натрийуретического пептида»

Цель исследования: Изучить клинические и гемодинамические эффекты раннего назначения небиволола и бисопролола, а также их влияния на почечную функцию, уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида и маркеров оксидативного стресса у больных острой декомпенсацией постинфарктной ХСН.

Обследовано 40 пациентов, госпитализированных с клиникой ОДХСН, которым на 2-3 сутки назначался небиволол или бисопролол с последующим наблюдением в течение 6 месяцев. На фоне 6-месячной терапии небивололом и бисопрололом отмечается достоверное уменьшение систолического и диастолического АД и ЧСС, улучшение систолической функции левого желудочка в виде достоверного нарастания ФВ ЛЖ (которое оказалось несколько больше на фоне лечения небивололом), нарастание пройденной дистанции при ШМТ с ходьбой и уменьшение ФК ХСН, уменьшение уровня NT-проМНП, степени оксидативного стресса и напряженности антиоксидантной системы в виде снижения концентрации МДА и церулоплазмينا. Кроме того, терапия бета-адреноблокаторами привела к снижению частоты повторной госпитализации и не сопровождалась ухудшением функции почек и нарушением липидного обмена.

Sujeebun Sanjiv (Mauritius)

«acute decompensated chronic heart failure: effect of early initiation of beta-blockers on clinico-hemodynamic parameters, renal function, oxidative stress and N-terminal pro brain natriuretic peptide»

Objective of the trial: To study the clinical and hemodynamic effects of early initiation of nebivolol and bisoprolol, and also their effects on renal function, level of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and markers of oxidative stress in patients with acute decompensated chronic heart failure.

The trial enrolled 40 patients, admitted with acute decompensated chronic heart failure, in whom either nebivolol or bisoprolol was initiated on 2-3rd day of hospitalization, after which the patients were observed for a period of 6 months. Therapy with nebivolol and bisoprolol caused a statistically significant decrease in systolic and diastolic blood pressure and heart rate, improvement of systolic myocardial function with a significant increase of left ventricular ejection fraction, (which was slightly more with nebivolol), increase in the distance covered during the 6-minute walking test and a decrease in the NYHA functional class, decrease in levels of NT-proBNP, degree of oxidative stress and antioxidant system tension characterized by a fall in the concentrations of malondialdehyde and ceruloplasmin. Also, therapy with these beta-blockers led to a reduction in rehospitalization rates and was not accompanied by deterioration of renal function and lipid metabolism dysbalance.

Список сокращений

1. NT- проМНП- N Терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.
2. NYHA- New York Heart Association.
3. АД- артериальное давление.
4. АПФ- ангиотензин превращающий фермент.
5. ИМ- инфаркт миокарда.
6. ИМТ- индекс массы тела.
7. КДРЛЖ- конечный диастолический размер левого желудочка.
8. КСРЛЖ- конечный систолический размер левого желудочка.
9. МДА- малоновый диальдегид.
10. ОДХСН- острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.
11. СД- сахарный диабет.
12. СКФ_{MDRD}- скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD.
13. ФВЛЖ- фракция выброса левого желудочка.
14. ФК- функциональный класс.
15. ХБП- хроническая болезнь почек.
16. ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь легких.
17. ХСН- хроническая сердечная недостаточность.
18. ЧСС- частота сердечных сокращений.
19. ШМТ- шести-минутный тест.

Подписано в печать 26 марта 2010 г.
Формат 60х90/16
Объём 1,0 п.л.
Тираж 100 экз.
Заказ № 260310289

Оттиражировано на ризографе в ООО «УниверПринт»
ИНН/КПП 7728572912\772801001
Адрес: 119333, г. Москва, Университетский проспект, д. 6, кор. 3.
Тел. 740-76-47, 989-15-83.
<http://www.univerprint.ru>