

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

Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Беленкова С.В., Иванова Д.А.  
Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического  
факультетов ВолГМУ, ГКБ №3

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  $\alpha$ -блокирующим, вазодилатирующим и антиоксидантным действием 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 почек 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) 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. 43 человека имели в анамнезе гипертоническую болезнь. Для верификации функционального класса (ФК) ХСН была использована

Нью-Йоркская классификация ХСН и тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). 24 пациента (44,5%) отнесены ко II ФК, 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 принимали 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. Систolicкую 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 (таблица 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 группе. 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% ( $p < 0,1$ ), в 1-й – на 5,14% ( $p < 0,1$ ). На фоне приема карведилола отмечалось достоверное уменьшение ИЛСМ на 29,9% ( $p < 0,05$ ) против 24,9% ( $p > 0,1$ ) в группе бисопролола. 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 изоволюмического расслабления (IVRT) в конце исследования во 1-й группе уменьшился на 0,26% и на 1,99% во 2-й. Аналогичная динамика прослеживается и в отношении времени замедления трансмитрального потока (DT): уменьшение показателя на 2,21% в 1-й группе и на 2,84% во 2-й.

**Таблица 1. Влияние терапии на клиническое состояние пациентов и морфофункциональные параметра сердца**

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

Примечание. Достоверность различий с показателями до лечения: при \* -  $p < 0,05$ ; при \*\* -  $p < 0,1$

Влияние терапии различными бета-АБ на функциональное состояние почек отражено в таблице 2. Терапия карведилолом в течение 12 месяцев сопровождалась улучшением функционального состояния клубочкового аппарата почек: клиренс креатинина во 2-й группе достоверно вырос, в то время как в группе бисопролола наметилась тенденция к снижению этого показателя. 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%,  $p=0,01$ . Различия по этому параметру между группами достоверны ( $p=0,01$ ). Оба режима терапии оказали существенное влияние на внутриклубочковую гемодинамику. В обеих группах отмечался рост ФПР. В основной группе исходно истощенный ФПР обнаружен у 50% больных, но к концу исследования у 70% пациентов он восстановился,  $p<0,05$  (прирост СКФ $>10\%$  после мясной нагрузки). В контрольной группе подобные изменения произошли лишь у 42,9% обследованных. Различия по этому параметру между группами достоверны.

**Таблица 2. Влияние терапии на показатели функционального состояния почек**

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

Примечание. Достоверность различий с показателями до лечения: при <sup>\*</sup> -  $p<0,01$ ; при <sup>\*\*</sup> -  $p<0,05$ ; при <sup>\*\*\*</sup> -  $p<0,1$

Установлено положительное влияние терапии обоими бета-АБ на функциональное состояние канальцев. Об этом свидетельствует увеличение КР 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 ( $p<0,05$ ) 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 функции 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

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. // М. – Медиа Медика. – 2000. – 266с.
2. Логачева И.В., Павленко Е.П., Зотов И.Л. Сравнительная оценка длительного применения бета-адреноблокаторов у пожилых больных тяжелой сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность 2004; 5(6): 292-294.
3. Мареев В.Ю. Дилатренд: в поисках истины. Дебаты по результатам клинических исследований. Журнал Сердечная недостаточность 2004; 5(2): 60-62.
4. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4(6):276-298.
5. Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах. Т.1 / под ред. И.Е.Тареевой / РАМН. – М.: Медицина. – 1995. – 499с.
6. Рылова А.К., Розанов А.В. Применение б-блокаторов у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (Randomized Trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure - SENIORS). Журнал Сердце 2005; 4(1): 49-53.

7. Ситникова М.Ю., Максимова Т.А., Козлова С.Н. и др. О взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и почечной гемодинамики у больных сердечной недостаточностью и влияние на них длительной терапии периндоприлом. Клиническая фармакология 2001; 10(1): 49-52.
8. Старкова Г.В. Нарушение функции почек и возможности ее медикаментозной коррекции у больных хронической сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. // Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук. – Волгоград – 2004 – 240с.
9. Терентьев В.П., Ческникова А.И. Оценка эффективности применения карведилола в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Южно-Российский медицинский журнал 2004; 2: 80-83.
10. Терещенко С.Н. Исследование CAPRICORN: результаты и практическое значение. Журнал Сердечная недостаточность 2002; 3(1): 29-30.
11. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при ХСН у больных пожилого и старческого возраста. Журнал Сердце 2001; 1(5): 251-256.
12. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency study II (CIBIS-II): A randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
13. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effect of controlled release metoprolol on total mortality, hospitalization and well being in patients with heart failure. The metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA 2000; 283: 1295-1302.
14. Packer M., Coats A.D., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344(22): 1651-1658.
15. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Circulation 2002; 106: 2194-2199.

#### Summary

The inclusion of bisoprolol and carvedilol in complex treatment in 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 the ability to vasodilatation) compared to those allocated to standard therapy including bisoprolol.

