

Влияние терапии карведилолом на структурное и электрическое ремоделирование при хронической сердечной недостаточности

Э.В. Минаков¹, Р.А. Хохлов², Т.Н. Кузнецова², Ю.В. Поповская², Е.Е. Царева²

¹Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко; ²Межтерриториальный кардиологический центр Воронежской областной клинической больницы. Воронеж, Россия

Carvedilol therapy effects on structural and electric remodeling in chronic heart failure

E.V. Minakov¹, R.A. Khokhlov², T.N. Kusnetsova², Yu.V. Popovskaya², E.E. Tsareva²

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy; ²Inter-regional Cardiology Center, Voronezh Regional Hospital. Voronezh, Russia

Цель. Оценить влияния комбинированной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и карведилолом на ремоделирование, структуру нарушений ритма сердца и качество жизни (КЖ) у пациентов с умеренной и выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование были включены 109 пациентов с легкой и умеренной ХСН, развившейся на фоне артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, в т.ч. в сочетании с сахарным диабетом и ожирением. Карведилол назначали в стартовой дозе 6,25-25 мг/сут. Исходно, через 3, 6 и 9 месяцев оценивались физикальные параметры, биохимические показатели, электрокардиограмма, КЖ и клинические исходы. В начале исследования и через 6 месяцев выполняли доплер-эхокардиографическое исследование и суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ).

Результаты. Терапия ХСН, основанная на совместном применении ИАПФ и карведилола, способствовала замедлению структурного ремоделирования левого желудочка с восстановлением его систолической и диастолической функций. По данным СМ ЭКГ, наблюдалось достоверное уменьшение общего количества суправентрикулярных, в т.ч. парных и групповых, а также желудочковых, в т.ч. парных эктопических комплексов. Комбинированная терапия ХСН с применением карведилола достоверно улучшала КЖ и клинический прогноз.

Заключение. Карведилол показал свою клиническую эффективность у больных с легкой и умеренной ХСН, в т.ч. в отношении торможения процессов структурного и электрического ремоделирования.

Ключевые слова: карведилол, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование, аритмии, качество жизни.

Aim. To assess the effects of combination therapy with ACE inhibitors and carvedilol on cardiac remodeling, cardiac arrhythmias, and quality of life (QoL) in patients with mild to moderate chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 109 patients with mild to moderate CHF, developed in arterial hypertension, coronary heart disease, or their combination with diabetes mellitus and obesity. Initial carvedilol dose was 6,25-25 mg/d. At baseline, 3, 6, and 9 months later, physical examination, biochemical assay, electrocardiography, QoL and clinical outcome assessment were performed. Doppler echocardiography and 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring were performed at baseline and 6 months later.

Results. CHF therapy, including the combination of ACE inhibitor and carvedilol, was associated with reduction in structural left ventricular (LV) remodeling, as well as with systolic and diastolic LV function normalization. According to 24-hour ECG monitoring data, the total number of supraventricular (including paired and grouped) and ventricular (including paired ectopic complexes) extrasystoles significantly decreased. Combination, carvedilol-including CHF therapy resulted in significant QoL and clinical prognosis improvement.

Conclusion. In patients with mild to moderate CHF, carvedilol demonstrated its clinical effectiveness, including reduced structural and electric remodeling progression.

Key words: Carvedilol, chronic heart failure, remodeling, arrhythmias, quality of life.

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: center@cardio.vsi.ru;
khokhlov@okb.vrn.ru
Тел.: (4732) 66-46-01; 21-27-37

За последние десятилетия стремительно увеличивается распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции, несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении [1,2].

В основе патогенеза ХСН лежат процессы структурного ремоделирования сердца, закономерно ведущие к развитию систолической и диастолической дисфункции, широкого спектра нарушений ритма сердца: мерцательной аритмии (МА) и трепетанию предсердий (ТП), наджелудочковым и желудочковым эктопическими комплексами, пробежкам желудочковой тахикардии (ЖТ) [2]. Учитывая тесную связь нарушений ритма сердца с ХСН, в последние годы для объяснения механизмов аритмогенеза была предложена концепция электрического ремоделирования, под которой понимают совокупность изменений в миокарде предсердий и желудочков, приводящую к появлению и самосохранению аритмий [3].

В специально спланированных клинических исследованиях было показано, что предотвращение прогрессирования структурного ремоделирования замедляет процессы электрического ремоделирования сердца, что проявляется уменьшением частоты развития новых аритмий и более длительным сохранением синусового ритма (СР). Такой результат достигается не только за счет использования лекарственных средств с собственной антиаритмической активностью, но и благодаря применению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина и альдостерона, лишенных прямого влияния на электрофизиологические процессы [4-9].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке влияния комбинированной терапии основанной на применении ИАПФ и β -адреноблокатора (β -АБ) карведилола (Таллитон®, ЭГИС, Венгрия) на ремоделирование, структуру нарушений ритма сердца и качество жизни (КЖ) у пациентов с ХСН.

Материал и методы

В исследование были последовательно отобраны пациенты > 30 лет, обратившиеся за медицинской помощью в межтерриториальный кардиологический центр Воронежской областной клинической больницы и имевшие в соответствии с критериями ОССН (2003) стабильную ХСН без противопоказаний к приему основных классов лекарственных средств. У всех пациентов выполнялись: физикальный осмотр, рентгенография органов грудной клетки, лабораторные исследования, запись электрокардиограммы (ЭКГ), а также оценивалось КЖ, используя методики DASI (The Duke Activity Status Index) и MLHFQ (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) [2,10]. Соответствующие обследования выполняли исходно, через 3, 6 и 9 месяцев наблюдения. Исходно и через 6 месяцев всем пациентам проводили доплер-эхокардиографию (ДЭхоКГ) и суточное мониторирование (СМ) ЭКГ.

Всего в исследование были включены 69 (63%) мужчин и 40 (37%) женщин, возраст которых 32-74 лет. К мо-

менту включения в исследование у большинства пациентов уже были установлены различные сердечно-сосудистые заболевания. Активными курильщиками являлись 15 (14%) обследованных. Из 40 женщин 25 (63%) находились в состоянии естественной или искусственной менопаузы. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

На исходной ЭКГ СР имели 101 (93%), МА – 8 (7%) пациентов. Одиночные суправентрикулярные экстрасистолы (СВЭ) были зафиксированы у 5 (5%) и одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) – еще у 5 (5%) обследованных. Межпредсердную блокаду имел 1 (1%), синоатриальную (СА) блокаду – 1 (1%), атриовентрикулярную (АВ) блокаду 1-ой степени (ст.) – 2 (2%), блокаду правой ножки – 7 (6%) и левой ножки пучка Гиса – 4 (4%) пациента, соответственно. На основании «вольтажных» критериев гипертрофию левого предсердия (ЛП) имел 1 (1%), а гипертрофию правого (ППЖ) и левого (ЛЛЖ) желудочков – 1 (1%) и 14 (13%) обследованных, соответственно.

ДЭхоКГ исследование позволило установить наличие локальных нарушений сократимости в 43 (40%) случаях. ГЛЖ была выявлена у 95 (87%) обследованных. Диастолические нарушения имели место у 106 (97%) пациентов. В 89 (84%) случаях отмечено нарушение релаксации, в 17 (16%) – псевдонормализация, и в 3 (3%) – состояние диастолической функции не могло быть оценено корректно. При этом на фоне диастолических нарушений фракцию выброса (ФВ) < 50% имели 24 (22%), < 45% – 10 (9%) обследованных.

На основании определения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекса относительной толщины стенок (ИОТС) у 14 (13%) пациентов обнаружено начальное ремоделирование, у 55 (51%) – концентрическая ГЛЖ и у 40 (37%) – эксцентрическая ГЛЖ [2,11].

По результатам СМ ЭКГ в 91 (83%) случае были зарегистрированы суправентрикулярные и в 77 (71%) желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНР). Эпизоды фибрилляции предсердий (ФП) имели на 7 (6%) регистрациях. У 1 (1%) пациента была выявлена СА и еще у 1 (1%) АВ блокада 2 ст. У 16 (15%) пациентов были зарегистрированы «типичны» эпизоды ишемии миокарда, продолжительность которых колебалась от 40 с до 28 мин.

В соответствии с классификациями ОССН (2003) I стадия ХСН была установлена у 71 (65%), IIА – у 31 (29%) и IIБ – у 7 (6%) пациентов.

В качестве ИАПФ 40 (37%) больных получали эналаприл с медианой 10 мг и интерквартильным размахом 5-17,5 мг; 35 (32%) – периндоприл с медианой 4 мг и интерквартильным размахом 4-6 мг; 34 (31%) – лизиноприл с медианой 5 мг и интерквартильным размахом 5-10 мг.

β -АБ принимали 49 (45%) пациентов. В 25 (23%) случаях это был бисопролол в дозе 5 мг; в 12 (11%) – метопролол с медианой 50 мг и интерквартильным размахом 25-50; в 3 (3%) – небиволол в дозе 5 мг; в 5 (5%) – атенолол с медианой 50 мг и интерквартильным размахом 25-50; в 3 (3%) – карведилол с медианой 12,5 мг и интерквартильным размахом 12,5-25 мг; в 1 (1%) – анаприлин в дозе 80 мг.

Пациенты с индивидуальным риском > 5% по системе SCORE (Systematic coronary risk evaluation), с ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими клиническими проявлениями атеросклероза принимали статины: симвастатин – 39 (36%) пациентов с медианой 10 мг и интерквартильным размахом 10-17,5 мг; аторвастатин –

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование (n=109)

Показатель	
Возраст, лет	54 (49-59)
САД (мм рт.ст)	150 (130-160)
ДАД (мм рт.ст)	85 (80-95)
ЧСС (уд/мин)	73 (65-79)
ИМТ (кг/м ²)	29,4 (26,5-32,7)
ОТ мужчины/женщины (см)	99 (90-109)/ 99,5 (86-109,5)
ОТ/ОБ	0,94 (0,86-0,99)
АГ	93 (85%)
Перенесенный ИМ	46 (42%)
Стенокардия напряжения	66 (61%)
АКШ	12 (11%)
БАП	3 (3%)
Перенесенный инсульт	3 (3%)
Ожирение	49 (45%)
СД	13 (12%)
Метаболический синдром	51 (64%)
МА или ТП	19 (17%)
ФК NYHA I/II/III	42 (39%)/ 60 (55%)/ 7 (6%)

Приложение: количественные данные представлены как медиана (Ме) и нижний и верхний квартили (LQ-UQ), качественные в виде абсолютного значения и доли; ИМ. – инфаркт миокарда; АКШ – аортокоронарное шунтирование; БАП – баллонная ангиопластика; ФК – функциональный класс ХСН согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA).

31 (28%) в дозе 10 мг/сут. и розувастатин – 4 (4%) в дозе также 10 мг/сут. Аспирин был назначен 68 (62%) пациентам с медианой 75 мг и интерквартильным размахом 50-75 мг; антагонист кальция амлодипин принимали 4 (4%) пациента с медианой 5 мг и интерквартильным размахом 5-10 мг. Изосорбида динитрат в виде пролонгированной лекарственной формы был назначен 7 (6%) пациентам в дозе 40 мг/сут. Гипотиазид принимали 8 (7%) больных с медианой 18,75 мг и интерквартильным размахом 12,5-37,5 мг; спиронолактон 38 (35%) – в дозе 25 мг/сут.

В соответствии с целью исследования для обеспечения адекватной нейрогормональной блокады всем пациентам, вошедшим в исследование и не имевшим соответствующих противопоказаний, к обычной терапии был добавлен неселективный β-АБ карведилол 2 раза в сутки. При этом другие принимавшиеся ранее β-АБ были отменены. Во время визитов суточная доза карведилола титровалась в зависимости от достигнутой частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня артериального давления (АД) и переносимости препарата.

Через 3 месяца на контрольное обследование прибыли 95 пациентов, что составило 87% от исходного количества; 11 (10%) пациентов выбыли из-за низкой приверженности лечению и нежелания участвовать в наблюдении, с 1 (1%) пациентом был потерян контакт. У 1 (1%) развилась АВ блокада 2 ст., потребовавшая отмены карведилола. Еще у 1 (1%) пациента возникла умеренная бронхиальная обструкция, что привело к необходимости отказаться от дальнейшего применения карведилола, поскольку до включения в исследование данный пациент β-АБ не получал.

Через 6 месяцев на контрольный визит явились 89 больных, что составило 82% от всех первоначально включенных в протокол. Из исследования выбыли 6 (6%) из-за нежелания продолжать дальнейшее наблюдение, что было выяснено во время телефонных контактов. На завершающий визит через 9 месяцев прибыли 87 пациентов,

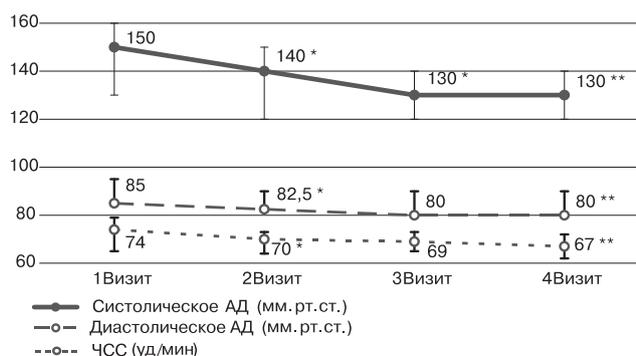
что составило 80% от первоначального количества; с 2 (2%) был потерян контакт. Таким образом, общая доля выбывших составила 22 (20%) человека, что согласуется с результатами других исследований [12,13].

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы STATISTICA 6.0 Copyright® StatSoft, Inc. Количественные и порядковые переменные представлены как медиана с указанием нижнего и верхнего квартилей. Для номинальных указывалось абсолютное значение признака и его доля.

При сравнении связанных выборок использовался непараметрический критерий Вилкоксона. При сопоставлении трех и более связанных групп достоверность изменений оценивалась с помощью рангового дисперсионного анализа по Фридмену. В случае множественных сравнений учитывалась поправка Бонферрони. Сравнение качественных переменных осуществлялось с помощью критерия χ^2 , а в случае парных сравнений применяли критерий МакНимара. При малых значениях доли признака использовался критерий точной вероятности Фишера. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $< 0,05$ [14].

Результаты и обсуждение

Доза карведилола, назначенного на первом визите колебалась от 6,25 до 25 мг с медианой 12,5 мг и интерквартильным размахом 6,5-17,5; на втором – от 6,25 до 50 мг с медианой 25 мг и интерквартильным размахом 12,5-25 и на третьем – от 6,25 до 50 мг с медианой 25 мг и интерквартильным размахом 12,5-37,5 мг. Через 3 месяца доза карведилола была достоверно выше, чем на первом визите, но не отличалась достоверно от дозы, достигнутой к 6 месяцу терапии ($p=0,0012$ и $p=0,1671$ соответственно; сравнение с помощью парного критерия Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони).



Примечание: данные представлены как Ме (UQ-LQ); * - $p < 0,0125$ в сравнении с предыдущим значением; ** - $p < 0,0125$ в сравнении с исходным значением (критерий Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони).

Рис. 1 Изменение САД, ДАД и ЧСС на фоне терапии карведилолом.

Изменения основных физикальных и гемодинамических параметров в процессе наблюдения за пациентами представлены на рисунке 1.

Сравнение данных с помощью рангового дисперсионного анализа по Фридмену выявило достоверность различий для изменений значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) и ЧСС ($p=0,0001$; $p=0,0041$ и $p=0,0328$ соответственно). Последующее парное сравнение данных показало, что через 3 месяца терапии произошло достоверное снижение уровня САД и ДАД ($p=0,0001$; $p=0,0021$ соответственно); это снижение для САД достоверно прослеживалось и к 6 месяцу наблюдения ($p=0,0048$). В конце наблюдения САД и ДАД были достоверно ниже исходных значений ($p=0,0001$; $p=0,0024$). Произошло достоверное уменьшение ЧСС к 3 месяцу наблюдения в сравнении с ее исходным значением, которое сохранялось до конца исследования ($p=0,0064$ и $p=0,0021$). Полученные результаты согласуются с работами других авторов [15].

Сравнение основных антропометрических данных в процессе лечения с помощью рангового дисперсионного анализа по Фридмену не выявило достоверных изменений индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), а также отношения ОТ к окружности бедер (ОБ) ($p=0,2053$; $p=0,0639$; $p=0,5574$). При этом медиана ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ

составила на первом визите $29,4 \text{ кг/м}^2$ с интерквартильным размахом 26,5-32,7; 99 см с интерквартильным размахом 90-109; $0,94$ с интерквартильным размахом 0,86-0,99 соответственно vs $29,3 \text{ кг/м}^2$ с интерквартильным размахом 26,6-32,4; 97,5 см с интерквартильным размахом 86-110; $0,93$ с интерквартильным размахом 0,84-1,01 на завершающем визите ($p=0,5134$; $p=0,8465$; $p=0,5717$; парный критерий Вилкоксона). Таким образом, терапия, основанная на добавлении к средним терапевтическим дозам ИАПФ селективного β -АБ карведилола, вызвала положительное гемодинамическое изменение и не сопровождалась увеличением ИМТ и ст. абдоминального ожирения (АО), что представляется особенно важным в долгосрочной перспективе. Поскольку другие β -АБ независимо от наличия ХСН способны увеличивать ИМТ и ИМТ за счет усиления инсулинорезистентности [16].

Изменения основных лабораторных параметров представлены в таблице 2. В процессе лечения достоверных изменений в содержании глюкозы и креатинина не наблюдали. В липидном спектре произошли положительные перемены, к концу наблюдения достоверно снизились относительно исходного уровня концентрация общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПН). Уровень триглицеридов (ТГ) на последнем визите был ниже исходного значения, но недостоверно. Улучшение липидного спектра было, безусловно, связано с приемом статинов и с изменением образа жизни пациентов, включенных в исследование. Таким образом, можно сделать вывод о метаболической нейтральности назначенного лечения. Этот вывод представляется особенно важным, поскольку в исследование были включены пациенты с избыточной МТ, АО и СД. Полученные результаты согласуются с выводами исследования GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives), в котором оценивались метаболические эффекты карведилола у пациентов с СД и АГ [16].

Основные параметры ДЭхоКГ и их динамика через 6 месяцев наблюдения представлены в таблице 3. К 6 месяцу комбинированной терапии наблюдалось обратное развитие ремоделирования ЛЖ. В частности произошло снижение конечно-

Таблица 2

Изменение основных лабораторных показателей

Показатель (ммоль/л)	1 Визит	2 Визит	3 Визит	4 Визит	p 1-2	p 2-3	p 3-4	p 1-4	p для 4 групп
Глюкоза	4,8 (4,4-5,3)	4,8 (4,6-5,1)	4,9 (4,6-5,2)	4,8 (4,6-5,2)	0,2292	0,6205	0,7172	0,7172	0,7546
Креатинин	0,07 (0,07-0,08)	0,06 (0,06-0,07)	0,07 (0,06-0,09)	0,07 (0,06-0,07)	0,6220	0,6631	0,6514	0,4272	0,9103
ОХС	4,9 (4,2-5,5)	4,8 (4,2-5,2)	4,6 (4,1-5,2)	4,3 (4,1-4,9)	0,4630	0,3179	0,1457	0,0007	0,0018
ТГ	1,53 (1,12-2,33)	1,41 (1,16-2,10)	1,26 (1,08-1,90)	1,3 (1,08-1,80)	0,9847	0,0118	0,6332	0,0940	0,0809
ХС ЛНП	3,0 (2,3-3,5)	2,7 (2,2-3,6)	2,8 (2,3-3,6)	2,3 (2,1-3,1)	0,1127	0,6239	0,1020	0,0002	0,0003
ХС ЛВП	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	0,9319	0,5259	0,8287	1,0	0,4703

Примечание: количественные данные представлены как медиана (Ме) и нижний и верхний квартили (LQ-UQ). Множественное сравнение с помощью рангового дисперсионного анализа по Фридмену, парное – с помощью парного критерия Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони; ХС ЛВП – ХС липопротеидов высокой плотности.

Таблица 3

Изменение основных показателей ЭхоКГ

Показатели ЭхоКГ	При включении (n=109)	Через 6 месяцев (n=89)	p
КДР (мм)	52 (49-56)	49 (47-51)	0,0030
КСР (мм)	36 (32-39)	34 (31-35)	0,0211
ЛП (мм)	40 (37-43)	40 (38-43)	0,8346
Аорта (мм)	36 (32-37)	36 (33-37)	0,4616
Толщина МЖП в диастолу (мм)	13 (10-14)	13 (11-14)	0,1126
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (мм)	12 (10-14)	12 (10-13)	0,3533
ИОТС	0,46 (0,40-0,53)	0,46 (0,41-0,54)	0,2091
КДО (мл)	134 (113-145)	130 (118-147)	0,8228
КСО (мл)	83 (65-94)	76 (64-84)	0,0451
ФВ (%)	55 (50-63)	58 (53-63)	0,0306
Emax/Аmax	1,00 (0,75-1,09)	0,92 (0,64-1,0)	0,4236
IVRT (мс.)	114 (96-122)	114 (98-131)	0,9245
DT (мс.)	214 (206-222)	206 (185-228)	0,8092
ИММЛЖ (г/м ²)	158 (127-186)	151 (135-161)	0,0369

Примечание: количественные данные представлены как медиана (Ме) и нижний и верхний квартили (LQ-UQ). Сравнение с помощью парного критерия Вилкоксона; МЖП – межжелудочковая перегородка; КДО – конечно-диастолический объем; Emax/Аmax – отношение скорости раннего и позднего наполнения желудочков; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время падения скорости раннего диастолического потока.

Таблица 4

Изменения со стороны систолических и диастолических нарушений

Исходно	Через 6 месяцев		p
	Нарушение релаксации	Псевдонормализация	
Нарушение релаксации	71 (98,6%)	1 (1,4%)	0,0455
Псевдонормализация	8 (48%)	9 (52%)	
ФВ < 50%	11 (52%)	10 (48%)	0,0433
ФВ ≥ 50%	2 (3%)	66 (97%)	

Примечание: данные представлены в виде абсолютных частот и частот. Сравнение с помощью критерия МакНемара для парных наблюдений.

систолического и конечно-диастолического размеров (КСР и КДР) и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, относительно их исходных значений. Такие изменения привели к достоверному увеличению ФВ; к 6 месяцу терапии достоверно уменьшился рассчитанный ИММЛЖ, что с учетом не изменившегося значения ИОТС позволяло говорить о регрессии ГЛЖ.

В целом изменение структуры систолических и диастолических нарушений представлено в таблице 4. На фоне 6-месячной комбинированной терапии произошло достоверное улучшение диастолической и систолической функций ЛЖ.

В частности, доля пациентов, у которых псевдонормализация сменилась нарушением релаксации, была достоверно больше, чем доля пациентов, у которых наблюдалась обратная трансформация – 8 (48%) из 17 vs 1 (1,4%) из 72 (p=0,0455 критерия МакНемара для парных наблюдений). Благоприятные изменения произошли с систолической дисфункцией. Доля пациентов, у которых при исходно сниженной ФВ произошло ее восстановление, была достоверно больше, чем доля тех, у кого наблюдалось развитие систолической дисфункции, и величина ФВ через 6 месяцев стала < 50% – 10 (48%) из 21 vs 2 (3%) из 68 (p=0,0433).

Таким образом, через 6 месяцев комбинированной терапии благодаря уменьшению ММЛЖ, а также за счет обратного развития ремоделирования произошло достоверное улучшение систолической и диастолической функций, во всяком случае, у части пациентов. Полученные данные согласуются с результатами субисследования CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction), в котором специально оценивалось влияние карведилола в составе комбинированной терапии на процессы ремоделирования у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, а также с другими работами [12,13,15,17].

Для оценки изменений структуры нарушений ритма сердца, сравнивали результаты СМ ЭКГ исходно и через 6 месяцев лечения (таблица 5).

К 6 месяцу наблюдения достоверно снизились средние значения дневной и ночной ЧСС, при этом циркадный индекс (ЦИ) достоверно не изменялся.

Анализ нарушений ритма сердца позволяет сделать вывод о том, что к концу 6 месяца произошло достоверное уменьшение как общего количества, так и отдельных классов СВЭ. В частности достоверно уменьшилось количество одиночных, парных и групповых СВЭ. Уменьшилось максимальное количество комплексов в составе групповых СВЭ, т.е.

Изменение основных показателей СМ ЭКГ

Показатель	Исходно (n=109)	Через 6 месяцев (n=89)	p
ЧСС днем (уд/мин)	77 (70-83)	74 (69-81)	0,0474
ЧСС ночью (уд/мин)	56 (51-61)	54 (52-58)	0,0064
ЦИ	1,35 (1,26-1,48)	1,37 (1,26-1,48)	0,9531
СВЭ	34 (12-148)	25 (12-91)	0,0041
Одиночные СВЭ	36 (13-124)	24 (12-75,5)	0,0149
Парные СВЭ	4,5 (2-40)	1 (0-6)	0,0089
Групповые СВЭ	1 (1-3)	0 (0-2)	0,0090
Комплексы в составе групповых СВЭ	4,5 (3-13)	0 (0-9)	0,1183
Максимальное число комплексов в составе групповой СВЭ	5,5 (4-10)	0 (0-5)	0,0130
Максимальная ЧСС в группе СВЭ (уд/мин)	134 (122-145)	85 (65-125)	0,0087
Длительность ФП (мин)	23 (0-725)	0 (0-22)	0,0679
Паузы за счет СА 2:1	1	0	-
Паузы за счет АВ блокад 2:1	1	0	-
ЖЭ	25 (5-142)	18 (3-109)	0,0236
Одиночные ЖЭ	24 (4-122)	16,5 (2-96)	0,5064
Парные ЖЭ	4 (2-22)	0 (0-2)	0,0113
Тройные ЖЭ	3 (1-5)	0	-
Групповые ЖЭ	1 (1-2)	1 (0-2)	0,1088
Комплексы в составе групповых ЖЭ	7 (4-22)	0 (0-3,5)	0,1088
Максимальное число комплексов в составе групповой ЖЭ	4 (4-8)	2 (0-6,5)	-
Максимальная ЧСС в группе ЖЭ (уд/мин)	129 (119-135)	128 (75-135)	-
Эпизоды ишемии	2 (1-3)	0 (0-1,5)	0,0051
Продолжительность ишемии (мин)	6 (2,5-15)	0 (0-9,5)	0,0776

Примечание: количественные данные представлены как медиана (Me) и нижний и верхний квартили (LQ-UQ). Сравнение с помощью парного критерия Вилкоксона.

их продолжительность, а также максимальная ЧСС. Наблюдалось уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ФП, однако это изменение не было статистически значимым, возможно из-за небольшого количества наблюдений.

Сравнение структуры желудочковых нарушений ритма (ЖНР) сердца показало, что к 6 месяцу комбинированной терапии достоверно уменьшилось общее количество ЖНР сердца, а также парных ЖЭ. Другие изменения в структуре ЖНР сердца хотя и были позитивными, однако не достигали уровня статистической значимости, вероятно, из-за небольшого количества таких событий.

Полученные результаты согласуются с выводами исследования CAPRICORN, в котором карведилол продемонстрировал достоверное снижение риска развития суправентрикулярных аритмий, в т.ч. ФП или ТП, а также ЖНР сердца и в частности пробежек ЖТ [4].

Важно также отметить, что на фоне приема средних терапевтических доз карведилола, при дос-

товерном снижении средней ЧСС в дневное и ночное время, не происходило ухудшения ни СА, ни АВ проводимости. У пациентов, исходно с эпизодами ишемии миокарда, произошло достоверное уменьшение их количества при недостоверном снижении суммарной продолжительности самой ишемии за сутки.

Таким образом, возможность карведилола ингибировать патологическое ремоделирование объясняется его способностью, снижая АД, ЧСС и периферическое сопротивление сосудов, улучшать сократимость ЛЖ. Это приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде и давления наполнения ЛЖ, что на фоне нейрогормональной блокады замедляет процессы ремоделирования и уменьшает вероятность развития аритмий [4,12,13,17,18]. Все это позволяет сделать вывод о положительном влиянии препарата на процессы электрического ремоделирования, хотя непосредственно прямые электрофизиологические эффекты карведилола в данном исследовании не оценивались.

Таблица 6

Изменение медико-экономических показателей

Показатель	1 Визит (n=109)	4 Визит (n=89)	p
Вызовы скорой медицинской помощи	3,5 (2-6,5)	1,5 (1-4)	0,1056
Госпитализации	2 (1-2)	1 (1-2)	0,0506
Продолжительность госпитализации	14 (10-24)	12 (10-20)	0,0208

Примечание: данные представлены как медиана (Me) и нижний и верхний квартили (LQ-UQ); сравнение с помощью парного критерия Вилкоксона.

Изменения параметров, характеризующих тяжесть ХСН и КЖ пациентов, представлены на рисунке 2. В процессе лечения наблюдались достоверные и позитивные изменения показателей, характеризующих выраженность ХСН и собственно КЖ.

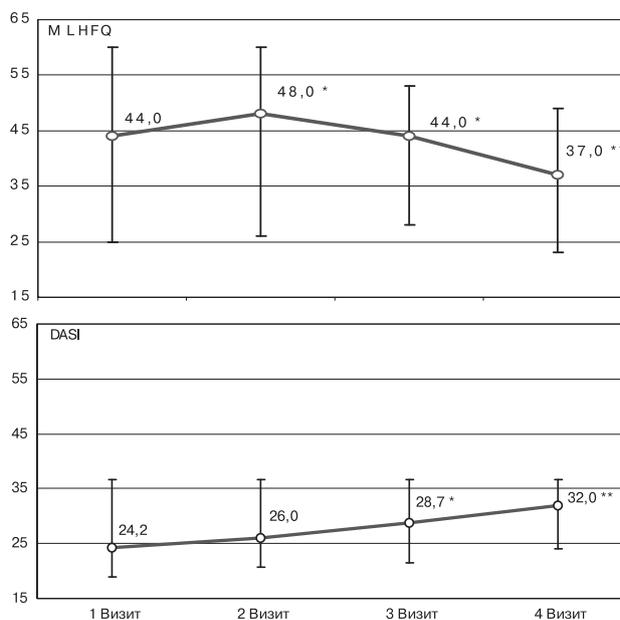
В частности по вопроснику DASI, который в первую очередь оценивал физические возможности пациентов и уровень доступных бытовых нагрузок, наблюдалось достоверное улучшение КЖ на третьем визите в сравнении со вторым. На последнем визите общий балл по методике DASI был достоверно выше, чем при включении в исследование.

При оценке КЖ пациентов с помощью традиционного вопросника MLHFQ было показано достоверное улучшение КЖ пациентов на последнем визите в сравнении с оценкой КЖ в начале исследования. На втором визите в сравнении с первым происходило небольшое, но достоверное ухудшение КЖ, что, могло быть связано с назначением всем пациентам β -АБ на фоне умеренной и выраженной ХСН. Однако на третьем визите отмечено достоверное улучшение. Аналогичные результаты были получены в сопоставимой выборке пациентов с ХСН и СД, у которых улучшение КЖ на фоне карведилола наблюдалось уже к 3 месяцу терапии [18].

Важно отметить, что изменения показателей по всем использованным методикам, несмотря на то, что они оценивали разные аспекты клинического статуса и КЖ больных с ХСН, носили согласованный характер.

Сравнение медико-экономических показателей, рассчитанных для 3-месячных периодов перед включением в исследование и перед заключительным визитом, представлено в таблице 6. К концу исследования у пациентов достоверно уменьшилась продолжительность госпитализаций, при этом наблюдалась тенденция к сокращению их количества. Хотя и не достоверно, но уменьшилось количество вызовов скорой медицинской помощи.

Таким образом, у пациентов с умеренной и выраженной ХСН комбинированная терапия, включающая в себя неселективный β -АБ карведилол, улучшала гемодинамические и ЭхоКГ характеристики и частично способствовала восстановлению диастолической и систолической функций ЛЖ. При этом замедление патологического ремоделирования сопровождалось достоверным снижением количества суправентрикулярных нарушений и ЖНР сердца. В целом это улучшало толерантность к физическим нагрузкам и КЖ больных ХСН, а также сокращало длительность и число госпитализаций.



Примечание: данные представлены как Ме (UQ-LQ); * - $p < 0,0125$ в сравнении с предыдущим значением; ** - $p < 0,0125$ в сравнении с исходным значением (критерий Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони).

Рис. 2 Динамика КЖ на фоне терапии карведилолом.

Выводы

Комплексная терапия легкой и умеренной ХСН, основанная на совместном применении ИАПФ и карведилола, приводит к стабильному улучшению параметров гемодинамики. При этом не происходит ухудшения основных показателей, характеризующих углеводный и липидный обмен, что подчеркивает метаболическую нейтральность карведилола.

Длительный прием карведилола тормозит процессы структурного ремоделирования, что сопровождается уменьшением размеров полости ЛЖ и ГЛЖ, а также улучшением диастолической и систолической функций.

За счет благоприятного гемодинамического эффекта и улучшения геометрии ЛЖ, карведилол уменьшает, по результатам СМ ЭКГ, общее количество СВЭ, в т.ч. парных и групповых, а также ЖЭ, в т.ч. парных у больных с легкой и умеренной ХСН.

Благоприятный терапевтический эффект карведилола стабилизирует клиническое состояние пациентов с ХСН, достоверно улучшает их КЖ и прогноз в среднесрочной перспективе.

Литература

1. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Ж серд недостат 2003; 7(3): 112-5.
2. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Ж серд недостат 2007; 8(1): 4-41.
3. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, et al. AF begets AF: a study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954-68.
4. McMurray J, Dargie H, Ford I, et al. Carvedilol reduces supraventricular and ventricular arrhythmias after myocardial infarction: evidence from the CAPRICORN study. Circulation 2001; 104: II-700.
5. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999; 100: 376-80.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
7. Antonio HM, Manuel GB, Rebollo Jose MG, et al, Use of Irbesartan to Maintain Sinus Rhythm in Patients With Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. Circulation 2002; 106: 331-6.
8. Vermees E, Tardif J-C, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials. Circulation 2003; 107: 2926-31.
9. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidens of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). Am Heart J 2005; 149: 548-57.
10. Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В., Сторожаков Г.И. Методики исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения. Ж серд недостат 2000; 1(2): 74-80.
11. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН. Ж серд недостат 2000; 4(2): 107-10.
12. Bergstrom A, Andersson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic fuction in patients with heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). Eur J Heart Failure 2004; 6: 453-61.
13. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodellelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). Cardiovasc drugs and ther 2004; 18: 57-66.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTI-СА. Москва «Медиа Сфера» 2002; 312 с.
15. Маркова Л.И., Радзевич А.Э. Гемодинамические эффекты карведилола у больных артериальной гипертонией. РФК 2006; 3: 3-9.
16. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. JAMA 2004; 292: 2227-36.
17. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al. for the CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction The Echo Substudy. Circulation 2004; 109: 201-6.
18. Гиляревский С.Р., Столярова Н.И., Новикова Н.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения карведилола и бисопролола при лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. Ж серд недостат 2000; 5(4): 137-9.

Поступила 10/01-2008