

УДК 616.125-008.318.1:615.3

Ф. Л. Бартош, Т. П. Смирнова, Л. Ф. Бартош

ВЛИЯНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА И КАРВЕДИЛОЛА НА ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ТАХИСИСТОЛИЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОБЫ

Аннотация. Целью исследования явилось сравнение гемодинамического действия карведилола и пропранолола у больных постоянной формой фибрилляции предсердий с хронической сердечной недостаточностью при проведении лекарственной пробы для определения более оптимального пульсokорригирующего препарата. Обследовано 30 больных (13 женщин и 17 мужчин), средний возраст $60 \pm 8,5$ лет, с наличием признаков ХСН II функционального класса по NYHA. Всем пациентам проведена сравнительная оценка изменений показателей гемодинамики под влиянием вышеуказанных препаратов. Показано, что пропранолол и карведилол приводят к однонаправленным сдвигам параметров кардиогемодинамики. Но карведилол вызывает более выраженное снижение АД и в меньшей степени ЧСС, чем пропранолол.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, кардиогемодинамика, карведилол, пропранолол.

Abstract. The study compares hemodynamic effects of Carvedilol and Propranolol in patients with permanent form of atrial fibrillation with chronic heart failure by execution of medicinal test for drug selection. 30 patients (13 women and 17 men) were examined. The average age of patients with signs of chronic heart failure of II functional class by NYHA is $60 \pm 8,5$ years. All patients were subject to comparative assessment of hemodynamic parameters changes under the influence of the above mentioned drugs. It is shown, that application of Propranolol and Carvedilol leads to unidirectional shifts of cardio hemodynamic parameters. But Carvedilol causes more evident decrease of blood pressure and less evident decrease of heart rate than Propranolol.

Key words: atrial fibrillation, chronic heart failure, cardio hemodynamic, Carvedilol, Propranolol.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмии, на долю которой приходится около 1/3 госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. По данным популяционных исследований, ФП встречается у 2–5 % населения, однако ее частота значительно увеличивается с возрастом: в группе 60–69 лет частота ФП достигает 6 %, у лиц 70–89 лет – 9–14 %, а после 90 лет ФП встречается у 22 % населения. Частота возникновения новых случаев (заболеваемость) фибрилляции предсердий удваивается с каждым десятилетием и выше в 1,5 раза у мужчин, чем у женщин [1, 2]. Фибрилляция предсердий ведет к структурно-геометрическим изменениям в миокарде, т.е. к развитию гипертрофии, и нарушению диастолической и (или) систолической функций сердца [3].

Особенно это касается больных с тахисистолическим вариантом постоянной формы ФП.

Уменьшение числа осложнений ФП связывают с контролем ЧСС. А. А. Лякишев установил, что лечение, направленное на контроль ЧСС, как и поддержание синусового ритма, способствует снижению смертности и сердечно-сосудистых осложнений [4].

Выбор препарата и эффективность терапии у больных постоянной формой ФП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) определяются ЧСС, уровнем АД и тяжестью ХСН, а также параметрами внутрисердечной и центральной гемодинамики. В соответствии с рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению ХСН [5], рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению фибрилляции предсердий [6], а также рекомендациями Европейского общества кардиологов [7] для коррекции параметров гемодинамики у этой категории пациентов могут применяться β -адреноблокаторы. Причем у больных ХСН, наряду с бисопрололом, сукцинатом метопролола и небивололом, рекомендуется карведилол [8, 9], а у больных фибрилляцией предсердий – пропранолол.

Весьма перспективным в лечении больных ХСН представляется использование β -блокатора третьего поколения карведилола – многофункционального нейрогормонального антагониста, оказывающего сочетанное неселективное β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующее и антиоксидантное действие [9]. Карведилол и пропранолол оказывают гипотензивное и ритмоурежающее действие [10]. Однако сравнительная оценка изменений ЧСС, АД, параметров центральной и особенно внутрисердечной гемодинамики, а также их соотношения под влиянием названных препаратов при сочетании ФП и ХСН изучена недостаточно.

Цель исследования – сравнить гемодинамическое действие карведилола и пропранолола у больных постоянной формой фибрилляции предсердий с хронической сердечной недостаточностью при проведении лекарственной пробы для дальнейшего лечения данной категории больных.

1. Материалы и методы исследования

В анализ включены результаты исследования 30 больных с постоянной формой фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточностью II функционального класса (ФК) с выраженными клиническими симптомами в возрасте $60 \pm 8,5$ лет (13 женщин и 17 мужчин). У 16 пациентов была ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь – у 9 и дилатационная кардиомиопатия – у 5 человек. В исследование не включали больных, получавших кардиотропные, пульсокорректирующие и мочегонные препараты, а также пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Протокол предусматривал проведение сравнительного последовательного клинического исследования и был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие. В последующем им определяли показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики, а также измеряли артериальное давление, после чего на фоне получаемой терапии до поступления в отделение пациенты принимали карведилол в дозе 12,5 мг. При условии, что систолическое артериальное давление (САД) не опускалось ниже 104 мм рт. ст., а ЧСС меньше 80 ударов в минуту, через 8 ч повторно давался карведилол в той же дозе. Через 3–4 периода по-

луыведения от второго приема карведилола пациентам назначался пропранолол в дозе 20 мг. При необходимости вторую дозу пропранолола больные принимали через 4–5 ч после первой дозы. У всех больных в исходном состоянии и на максимуме действия каждого приема препарата определяли параметры гемодинамики, АД и ЧСС. Артериальное давление измеряли в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии ртутным аппаратом Рива-Рочи с точностью измерения 2 мм рт. ст. Исследование параметров гемодинамики проводили с помощью ультразвукового аппарата SIM – Doppler POC-Биомедика (Россия–Италия) по стандартной методике. Для определения показателей центральной гемодинамики измеряли конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР, мм) левого желудочка (ЛЖ). Величины КДР и КСР являлись исходными для расчетов объемов L. Teichholz:

$$\text{КДО} = 7 / (2,4 + \text{КДР}) \times \text{КДР}^3,$$

$$\text{КСО} = 7 / (2,4 + \text{КСР}) \times \text{КСР}^3,$$

где КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем левого желудочка. На основании полученных данных рассчитывалась фракция выброса (ФВ) по формуле

$$\text{КДО} - \text{КСО} / \text{КДО}.$$

Ударный объем (УО) крови вычислялся по разнице величин конечных диастолического и систолического объемов:

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}.$$

Минутный объем крови (МОК) определялся произведением ударного объема на число сердечных сокращений в минуту:

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС}.$$

Для расчета массы миокарда мы использовали метод R. Devereux et al. (1977) [11]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ([\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}]^3 - \text{КДР}^3) - 13,6,$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка (г); ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (см); ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (см).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела [12, 13]. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле D. DuBois [14]:

$$\text{ППТ} = B^{0,423} \times P^{0,725} \times 0,007184,$$

где ППТ – площадь поверхности тела (м²); B – масса тела (кг); P – рост (см).

Для оценки действия лекарственных препаратов нам было важно учитывать их влияние на величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), которую мы определяли по следующей формуле (формула J. L. M. Poiseuille):

$$\text{ОПСС} = 79,92 \times \text{СГД} / \text{МОК},$$

где СГД – среднее гемодинамическое давление. Оно рассчитывалось следующим образом (формула Хикема):

$$\text{СГД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3,$$

где ДАД и САД – диастолическое и систолическое артериальное давление. Диастолическую функцию левого желудочка исследовали с помощью доплер-эхокардиографии в постоянно-волновом режиме. Съемку спектра трансмитрального диастолического потока проводили из верхушечной 4-камерной позиции с расположением контрольного объема в области створок митрального клапана для получения наибольших скоростей потока. В качестве показателей диастолической функции сердца изучались: интеграл линейной скорости кровотока (VTI, м/с), время полуспада градиента давления (РНТ, с), время изоволюмического расслабления сердца (IVRT, с) после десятиминутного отдыха. Одновременно осуществлялась регистрация электрокардиограммы. Все показатели определялись на протяжении 20 последовательных сердечных циклов с расчетом средних величин. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета статистических программ Statistika 6. Для оценки достоверности различий показателей между группами использовался *t*-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm \delta$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

2. Результаты исследования

Начальная доза карведилола (табл. 1, рис. 1) вызвала статистически значимое снижение всех параметров АД. Диастолическое давление уменьшилось на 24,9 %, СГД – на 18,6 % и САД – на 15,3 % ($p < 0,05$) соответственно. На 15 % увеличился интеграл линейной скорости кровотока ($p < 0,05$), МОК, наоборот же, уменьшился на 11,8 % ($p < 0,05$). Другие показатели, в том числе и ЧСС, статистически значимых изменений не претерпели. Добавление второй дозы карведилола привело к еще более значительному непропорциональному снижению всех показателей АД. Суммарное снижение для САД составило 32,8 %, для ДАД – 31,2 % и для СГД – 20,9 % ($p < 0,05$). При этом абсолютное значение для САД уменьшилось до критической величины (87,5 мм рт. ст.), а пульсовое давление составило всего 32,4 мм рт. ст., ЧСС сократилось на 14 % ($p < 0,05$), однако оно не достигло желаемого уровня и составило 97,1 ударов в минуту. После повторного приема карведилола ОПСС снизилось на 29,6 % ($p < 0,05$) при статистически значимом уменьшении МОК на 14,7 % ($p < 0,05$). Увеличение дозы карведилола привело к нарастанию интеграла линейной скорости трансмитрального диастолического потока крови ($p < 0,05$) и к увеличению продолжительности периода полуспада градиента давления между левыми камерами сердца ($p < 0,05$).

Начальная доза пропранолола обусловила снижение САД, оставив без изменения ДАД и СГД (табл. 2, рис. 2). Существенно уменьшилось число сердечных сокращений – на 16,2 % ($p < 0,05$), увеличилась продолжительность IVRT левого желудочка. Достоверно уменьшился МОК – на 24,4 % ($p < 0,05$). Добавление еще 20 мг пропранолола обеспечило снижение уровня САД, ДАД и СГД на 15,7, 12,6 и 13,9 % соответственно ($p < 0,05$), а также более выраженное снижение ЧСС, что составило 26,1 % ($p < 0,05$). Увеличение действующей дозы пропранолола привело к статистически значимому нарастанию интеграла линейной скорости трансмитрального кровотока на 17,1 % ($p < 0,05$), увеличению продолжительности периода полуспада градиента

давления между левыми камерами сердца. Также происходит дальнейшее уменьшение МОК на 35,1 % ($p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние карведилола на параметры гемодинамики у больных фибрилляцией предсердий с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm \delta$)

Параметры	Исходные значения	Первая доза карведилола	Вторая доза карведилола
САД, мм рт. ст.	130,3 $\pm$ 14,1	110,3 $\pm$ 11,4*	87,5 $\pm$ 11,3*#
ДАД, мм рт. ст.	80,1 $\pm$ 8,94	60,1 $\pm$ 4,02*	55,1 $\pm$ 4,2*
СГД, мм рт. ст.	89,3 $\pm$ 10,6	72,7 $\pm$ 4,8*	70,7 $\pm$ 9,6*
ОПСС, дин/с/см	1110,0 $\pm$ 263	971,6 $\pm$ 183,1	781,6 $\pm$ 128*#
ЧСС, уд./мин	112,9 $\pm$ 17,8	107,2 $\pm$ 24,8	97,1 $\pm$ 26,8*
VTI, м/с	0,08 $\pm$ 0,02	0,092 $\pm$ 0,02*	0,094 $\pm$ 0,02*#
PHT, с	0,046 $\pm$ 0,01	0,048 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01*
IVRT, с	0,076 $\pm$ 0,01	0,085 $\pm$ 0,01	0,078 $\pm$ 0,01
ФВ, %	41,8 $\pm$ 6,5	38,8 $\pm$ 5,3	42,9 $\pm$ 5,9
УО, мл	58,8 $\pm$ 11,2	60,8 $\pm$ 7,7	57,4 $\pm$ 6,2
МОК, л	6,8 $\pm$ 2,2	6,0 $\pm$ 1,4*	5,8 $\pm$ 1,2#

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); # – достоверность различий по сравнению с изменениями показателей после первой дозы препарата ($p < 0,05$).

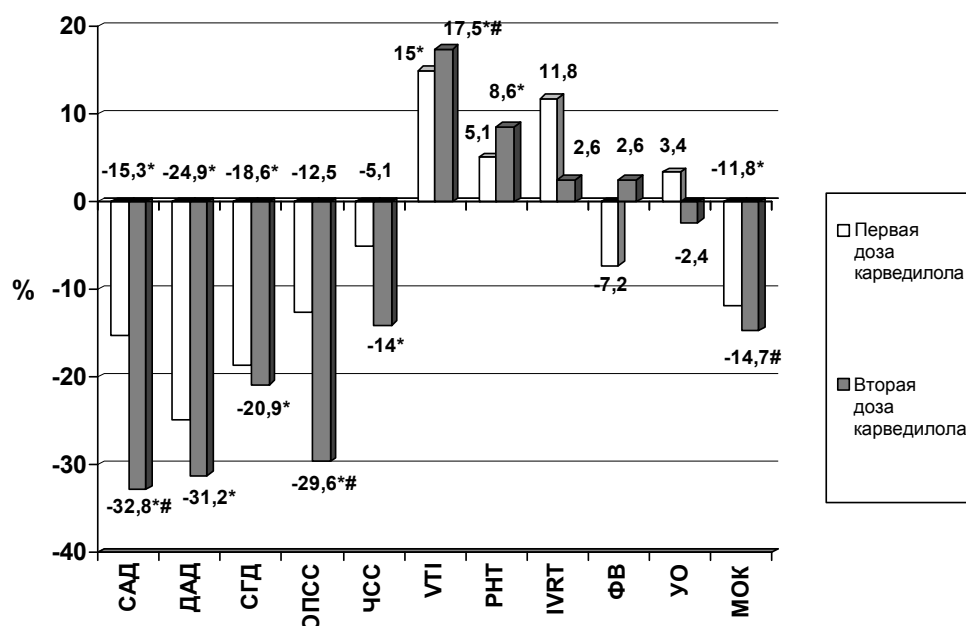


Рис. 1. Выраженность изменений кардиогемодинамики у больных фибрилляцией предсердий с хронической сердечной недостаточностью под влиянием карведилола (%)

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); # – достоверность различий по сравнению с изменениями показателей после первой дозы препарата ($p < 0,05$).

Такие показатели кардиогемодинамики, как фракция выброса и ударный объем, в обоих случаях изменялись статистически недостоверно.

Таблица 2

Влияние пропранолола на параметры гемодинамики у больных фибрилляцией предсердий с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm \delta$)

Параметры	Исходные данные	Первая доза пропранолола	Вторая доза пропранолола
САД, мм рт. ст.	145,3 $\pm$ 12,9	130,3 $\pm$ 14,1*	122,5 $\pm$ 12,5*#
ДАД, мм рт. ст.	90,1 $\pm$ 8,1	81,2 $\pm$ 7,02	78,8 $\pm$ 6,2*#
СГД, мм рт. ст.	108,3 $\pm$ 8,8	97,5 $\pm$ 6,3	93,3 $\pm$ 8,6*
ОПСС, дин/с/см	1402,0 $\pm$ 446	1440,6 $\pm$ 497	1626,6 $\pm$ 528
ЧСС, уд./мин	114,7 $\pm$ 20,2	96,1 $\pm$ 20,8*	84,8 $\pm$ 11,3*#
VTI, м/с	0,094 $\pm$ 0,02	0,096 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02*#
PHI, с	0,053 $\pm$ 0,01	0,059 $\pm$ 0,02	0,066 $\pm$ 0,02*
IVRT, с	0,081 $\pm$ 0,01	0,096 $\pm$ 0,01*	0,092 $\pm$ 0,02
ФВ, %	41,7 $\pm$ 5,5	39,8 $\pm$ 5,9	40,9 $\pm$ 4,8
УО, мл	61,6 $\pm$ 16,4	64,8 $\pm$ 18,3	53,6 $\pm$ 18,8
МОК, л	7,4 $\pm$ 2,8	5,6 $\pm$ 1,8*	4,8 $\pm$ 1,2*#

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); # – достоверность различий по сравнению с изменениями показателей после первой дозы препарата ($p < 0,05$).

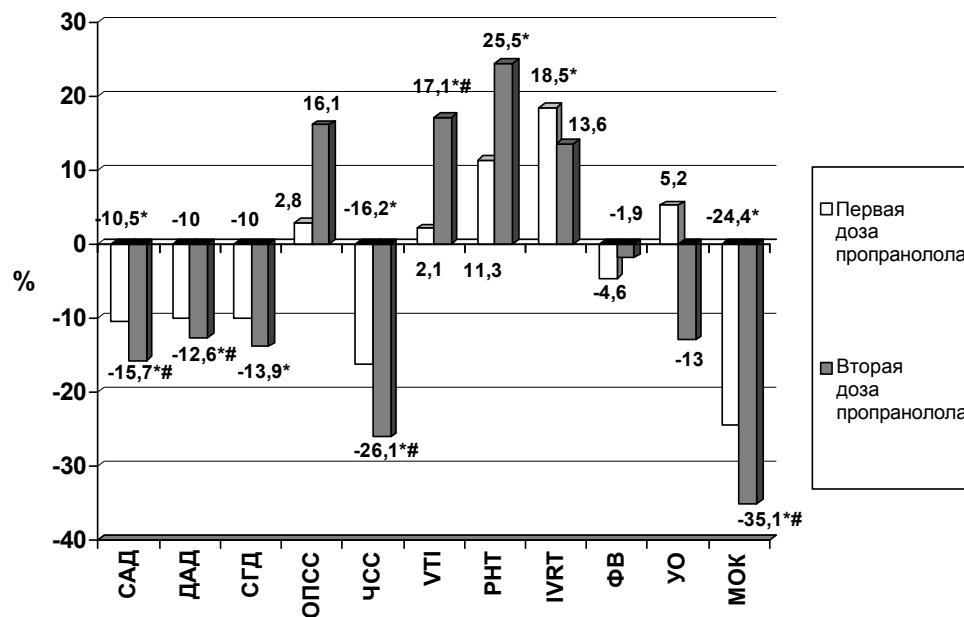


Рис. 2. Выраженность изменений кардиогемодинамики у больных фибрилляцией предсердий с хронической сердечной недостаточностью под влиянием пропранолола (%)

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); # – достоверность различий по сравнению с изменениями показателей после первой дозы препарата ($p < 0,05$).

3. Обсуждение

У больных тахиформой фибрилляции предсердий с выраженной сердечной недостаточностью нередко требуется в короткие сроки снизить ЧСС до приемлемых величин. В ситуациях, когда сердечные гликозиды противопоказаны, препаратами выбора являются блокаторы β -адренергических рецепторов. У больных с тяжелой сердечной недостаточностью и пониженным артериальным давлением требуется титрование дозы, начиная с минимальной. В нашем исследовании у больных уровень систолического артериального давления был в пределах от 130,3 до 145,3 мм рт. ст., что позволило начинать титрование карведилола с 12,5 мг, а пропранолола – с 20 мг. Уже начальная доза показала преимущественное влияние карведилола на АД, а пропранолола на ЧСС. Различия во влиянии исследуемых препаратов еще более отчетливо проявились на максимуме действия второй дозы, приобретая статистически значимые величины. Эти данные совпадают с результатами других клинических исследований по эффективности влияния карведилола и пропранолола на уровень частоты сердечных сокращений и величину АД [15, 16]. Такой характер влияния карведилола обусловлен, по-видимому, наличием у него α -блокирующего действия. Данное предположение подтверждается статистически значимым снижением ОПСС при отсутствии изменений УО под влиянием карведилола [17]. Пропранолол оказывает более выраженное действие на предсердно-желудочковую проводимость, чем карведилол. Назначение даже минимальной дополнительной дозы карведилола 3,125 мг при уровне АД менее 90 мм рт. ст. нецелесообразно, так как может вызвать дальнейшее снижение АД, не влияя при этом на ЧСС.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что титрование дозы пропранолола и карведилола у больных тахисистолической формой фибрилляции предсердий с хронической сердечной недостаточностью приводит по ряду параметров к однонаправленным позитивным сдвигам показателей кардиогемодинамики. Однако прием карведилола не снижает ЧСС до желаемого уровня, а пропранолол вызывает менее выраженные изменения систолического, диастолического, среднегемодинамического давления, чем карведилол и более выраженное изменение частоты сердечных сокращений, что делает его более привлекательным лекарственным препаратом для лечения больных постоянной фибрилляцией предсердий и ХСН с нормальным или пониженным артериальным давлением.

Список литературы

1. Татарский, Б. А. Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: особенности предсердного ремоделирования / Б. А. Татарский, Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 5 (67). – С. 302–308.
2. Закирова, А. Н. Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / А. Н. Закирова, Э. Р. Абдюкова, Н. Э. Закирова // Кардио-Соматика. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 65–69.
3. Мазур, Н. А. Фибрилляция предсердий / Н. А. Мазур // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 3. – С. 32–35.

4. **Лякишев, А. А.** Длительное лечение больных с мерцательной аритмией / А. А. Лякишев // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 6. – С. 73.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1 (57). – С. 112.
6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (4): приложение. – С. 84.
7. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2010 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 1–2: приложение. – С. 68.
8. **Либов, И. А.** Бета-блокаторы при ХСН. Показания и противопоказания. Как найти равновесие? / И. А. Либов, А. И. Немировская // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 15 (215). – С. 32–35.
9. **Преображенский, Д. В.** Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, И. С. Дедова, Е. В. Тарыкина // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 12. – С. 63–72.
10. **Зайцева, В. И.** Некоторые аспекты фармакологических свойств бета-адреноблокаторов / В. И. Зайцева // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 274. – (Тематический номер «Кардиология»).
11. **Devereux, R.** Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance / R. Devereux // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – V. 13. – P. 337–339.
12. **Шиллер, Н.** Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М. : Практика, 2005. – 347 с.
13. **Райдинг, Э.** Эхокардиография / Элисдэйр Райдинг. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 277 с.
14. **DuBois, D.** A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. DuBois, E. F. DuBois // Arch. Int. Med. – 1916. – V. 17. – P. 863–871.
15. **Васильев, А. П.** Сравнительная оценка влияния анаприлина и карведилола на показатели кардиодинамики у больных ишемической болезнью сердца с пониженной фракцией выброса левого желудочка / А. П. Васильев, Т. Ю. Горбунова, Н. Н. Стрельцова, Л. И. Зырянова // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 65–67.
16. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in the patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: Retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program / J. A. Joglar et al. // Am. Heart J. – 2001. – V. 142. – P. 498–501.
17. **Bristow, M.** β -Adrenergic blockade in chronic heart failure / M. Bristow // Circulation. – 2000. – V. 100. – P. 558–560.

Бартош Федор Леонидович

кандидат медицинских наук, заведующий
отделением функциональной
диагностики, Федеральный центр
сердечно-сосудистой хирургии (г. Пенза)

E-mail: fbartosh@km.ru

Bartosh Fyodor Leonidovich

Candidate of medical sciences, head
of department of functional diagnostics,
Federal Center of Cardiovascular
Surgery (Penza)

Смирнова Татьяна Петровна

аспирант, Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: tsmirnova75@mail.ru

Smirnova Tatyana Petrovna

Postgraduate student, Penza Institute
of Advanced Medical Studies

Бартош Леонид Федорович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии, общей
врачебной практики, эндокринологии
и гастроэнтерологии, Пензенский
институт усовершенствования врачей

E-mail: rodino091@rambler.ru

Bartosh Leonid Fyodorovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of therapeutics,
general practice, endocrinology
and gastroenterology, Penza Institute
of Advanced Medical Studies

УДК 616.125-008.318.1:615.3

Бартош, Ф. Л.

Влияние пропранолола и карведилола на гемодинамику у больных фибрилляцией предсердий с тахисистолией при проведении лекарственной пробы / Ф. Л. Бартош, Т. П. Смирнова, Л. Ф. Бартош // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 3 (23). – С. 43–51.