

На правах рукописи

РАХИМОВ АКМАЛ ЗАКРИЯЕВИЧ

***Клиническое значение использования
негликозидного инотропного препарата
левосимендана в комплексном лечении
больных ИБС с хронической сердечной
недостаточностью***

Кардиология – 14.00.06

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2009

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева РАМН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, профессор

Мацкеплишвили Симон Теймуразович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Аронов Давид Меерович – руководитель лаборатории сочетанной патологии ФГУ «Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», доктор медицинских наук, профессор.

Лобачева Галина Васильевна – руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, доктор медицинских наук, профессор.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий»

Защита диссертации состоится « 20 » ноября 2009 года в « 14 » часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан « 19 » октября 2009 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только не снижается, но неуклонно возрастает. Это связано с постарением населения, увеличением числа больных, переживших инфаркт миокарда (в связи с улучшением диагностики и лечения) и другими факторами [Гуревич М.Л., 2004].

Российское исследование ЭПОХА-О-ХСН [Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др., 2003] показало, что распространенность ХСН среди населения России составляет от 2,3 до 11,7 % (в зависимости от тяжести СН), что в абсолютных цифрах составляет 3–14 миллионов человек.

Несмотря на изменившиеся взгляды на патогенез ХСН, сохраняется роль традиционных лекарственных средств, таких как диуретики, вазодилататоры и сердечные гликозиды, позволяющих проводить симптоматическое лечение. Внедрение в широкую клиническую практику ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, а также β -адреноблокаторов существенно улучшило прогноз и качество жизни больных с ХСН. Однако эти группы препаратов не решают всех проблем фармакотерапии ХСН, особенно у тяжелых пациентов с выраженным снижением сократительной функции левого желудочка, определяющей состояние кровообращения и адекватное кровоснабжение органов и тканей.

Стратегия лечения данной категории больных должна заключаться в достижении стабилизации их состояния, в улучшении прогноза, а также в улучшении качества жизни за счет уменьшения симптомов проявления заболевания и необходимости в повторных госпитализациях [Беленков

Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А., 2004]. В такой ситуации современная медицина не может обойтись без применения негликозидных инотропных препаратов. Тем не менее, целесообразность их использования обычно обсуждается при недостаточной эффективности мочегонных и вазодилататоров, артериальной гипотонии, а также тяжелых проявлениях заболевания у больных с низким сердечным выбросом, так как применение инотропных средств опасно в плане возрастания риска смерти [Felker G, O'Conner C., 2001].

Одно из новых направлений лечения тяжелых форм ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка включает использование негликозидного инотропного препарата – сенситизатора кальция левосимендана. В отличие от широко применяемых сегодня добутамина и допамина препарат обладает уникальным двойным механизмом действия: с одной стороны, он повышает сродство сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию, не увеличивая содержания последнего внутри клетки, что лежит в основе инотропного эффекта, с другой – способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов в гладких мышцах сосудистой стенки и за счет этого вызывает вазодилатацию.

Однако, клинические исследования, посвященные изучению левосимендана, не выявили однозначного мнения в вопросах эффективности и безопасности этого инотропного препарата. Поэтому исследования, направленные на изучение особенностей действия левосимендана, в настоящее время остаются актуальными.

В связи с этим, изучение эффективности лечения левосименданом, его влияние на сократительную функцию миокарда, показатели гемодинамики, нейрогуморальный профиль, показатели качества жизни больных ИБС с ХСН позволяют разработать принципы отбора больных с

сердечной недостаточностью и ИБС для терапии с применением фармакологической инотропной поддержки этим препаратом.

Цель исследования

Изучить значение негликозидного инотропного препарата левосимендана в комплексном лечении больных ИБС с ХСН, определить особенности воздействия этого препарата по сравнению с традиционным инотропным препаратом – добутамином.

Задачи исследования

1. Оценить влияние левосимендана на показатели систолической функции левого желудочка и основные гемодинамические показатели больных ИБС с ХСН.
2. Изучить влияние левосимендана на клинико-функциональное состояние и качество жизни больных ИБС с ХСН.
3. Оценить влияние левосимендана на тяжесть ХСН (по уровню биохимического маркера тяжести ХСН).
4. Определить различия эффектов левосимендана и добутамина при лечении больных ИБС с ХСН.

Научная новизна

Настоящее исследование является научным анализом комплексного лечения больных ИБС с выраженными проявлениями ХСН с использованием фармакологической инотропной поддержки левосименданом. Проводится оценка эффективности и безопасности применения этого негликозидного инотропного препарата со свойствами вазодилататора. Определены отличия эффектов левосимендана от другого негликозидного инотропного препарата добутамина, особенности воздействия каждого из препаратов в разные периоды после их введения на гемодинамику, симптомы заболевания, качество жизни и нейрогуморальный профиль больных с ХСН, выявлены непосредственные

(с момента начала введения препарата до 3-х суток) и отдаленные эффекты этих препаратов (до 6 месяцев).

Практическая значимость

1. Представлен опыт применения кальциевого сенситизатора левосимендана в комплексном лечении больных ИБС с ХСН.
2. Дан подробный анализ эффективности препарата с учетом эхокардиографических, гемодинамических, клинических, функциональных и нейрогуморальных показателей.
3. Определены критерии, которыми следует руководствоваться при определении показаний к использованию левосимендана у больных ИБС с ХСН.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, октябрь 2006 года), XIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, ноябрь 2007 года), XII ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, май 2008 года). Работа апробирована на объединенной научной конференции клинко-диагностического отделения, отделения реабилитации больных с врожденными пороками сердца и отдела клинической лабораторной диагностики НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 24 декабря 2008 года).

Положения, выносимые на защиту

- Применение левосимендана в комплексном лечении больных ИБС с ХСН улучшает систолическую функцию ЛЖ, гемодинамические показатели, клиническое состояние, переносимость физических

нагрузок, качество жизни больных, снижает уровень биохимического маркера тяжести ХСН (BNP).

- По сравнению с добутамином эффекты левосимендана сохраняются более продолжительный период времени. Если действие добутамина после окончания инфузии быстро нивелируется (при исследовании через 3 суток эффекты не прослеживаются), то действие левосимендана сохраняется не менее 3-х суток, а отдельные эффекты могут сохраняться до 1 месяца и более.
- Действие левосимендана наиболее выражено на ОПСС, т.е. вазодилатирующий эффект преобладает над инотропным.
- Применение левосимендана оправдано у больных ИБС с ХСН III-IV ФК по NYHA, особенно в случаях декомпенсации ХСН и недостаточной эффективности мочегонных препаратов и вазодилататоров.
- Левосимендан на сегодняшний день является наиболее безопасным инотропным препаратом с двойным механизмом действия. В случае тяжелой клинической картины, обусловленной низкой ФВ, из всех широко используемых негликозидных инотропных препаратов левосимендан уместно рассматривать как препарат выбора.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ (3 тезиса и 5 статей) в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК (Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, журнал «Сердечная недостаточность»).

Структура работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 рисунками и 25

таблицами. Указатель литературы включает 111 источников, из них 18 работ отечественных авторов и 93 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных

Обследовано 52 больных, госпитализированных в клинικο-диагностическое отделение НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (директор – академик РАМН Л.А. Бокерия) в период с декабря 2005 года по ноябрь 2007 года с прогрессированием ХСН.

Критериями включения пациентов в исследование было обязательное наличие ИБС, как этиологии ХСН и систолической дисфункции ЛЖ с ФВ ЛЖ ниже 40% по данным эхокардиографии.

Из 52 набранных пациентов мужчин было 47 (90,4%), женщин – 5 (9,6%). Возраст пациентов варьировал от 43 лет до 81 года, составив в среднем $61,44 \pm 1,35$ лет. Больные были разделены на 2 группы:

1 группу (n=27) составили пациенты, которым в дополнение к фармакотерапии однократно проведена суточная инфузия раствора левосимендана в дозе 12,5 мг;

2 группу (n=25) – пациенты, которым в дополнение к фармакотерапии однократно проведена суточная инфузия раствора добутамина в дозе 750 мг.

Пациенты получали плановую терапию, включавшую в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к альдостерону, мочегонные.

Все пациенты имели II-IV ФК сердечной недостаточности по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца – NYHA. Большинство обследуемых имели III ФК – 33 (63,5%), в том числе в группе левосимендана 17 (63,0%) и в группе добутамина 16 (64,0%) пациентов.

По основным исходным клиническим характеристикам группы были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1

Общая клиническая характеристика больных

Показатели	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=25)
Мужчин/Женщин	24/3	23/2
Возраст (лет)	61,07 ± 2,01	61,84 ± 1,86
Постинфарктный кардиосклероз	20 (74,1%)	18 (72,0%)
АКШ в анамнезе	2 (7,4%)	4 (16,0%)
Коронарное стентирование	2 (7,4%)	1 (4,0%)
Постоянная форма ФП	7 (25,9%)	4 (16,0%)
Желудочковая экстрасистолия	5 (18,5%)	5 (20,0%)
Средний ФК СН по NYHA	3,07±0,12	3,04±0,12
КДО (мл)	221,13±18,63	211,58±19,11
КСО (мл)	159,22±14,86	146,29±12,86
ОФВ ЛЖ (%)	29,23±1,43	30,28±1,12
ЧСС (уд. в мин)	73,63±2,98	70,12±3,05
АД систолическое (мм рт.ст.)	116,30±2,97	117,66±3,10
АД диастолическое (мм рт.ст.)	74,04±1,76	77,56±2,01

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ОФВ ЛЖ – общая фракция выброса левого желудочка.

Методы обследования

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, а также стандартный комплекс неинвазивных диагностических мероприятий: электрокардиография в 12 стандартных отведениях, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) в покое, тканевая миокардиальная доплерэхокардиография (ТДЭхоКГ), при которой

использовался количественный анализ сегментарной сократимости ЛЖ с компьютерной обработкой данных. В качестве дополнительных диагностических мероприятий использовали неинвазивное определение параметров гемодинамики (тетраполярная грудная импедансметрия), тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), оценивалась тяжесть клинических проявлений по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000), определялось качество жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни (MLHFQ).

Основной объем обследований выполняли исходно, через 15 минут после начала введения препаратов, затем через 3 дня, 1, 3 и 6 месяцев.

Все данные, полученные в ходе исследований, были сгруппированы и обработаны на компьютере с использованием программы Microsoft Excel и статистической программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Для средних величин приведены значения средней арифметической и стандартной ошибки среднего квадратичного отклонения ($M \pm m$). Для оценки статистической достоверности различий средних величин применяли критерий Стьюдента. Различие считали достоверным при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении эффективности применения левосимендана (1 группа) и добутамина (2 группа) на фоне медикаментозной терапии больных ИБС с прогрессированием ХСН выявлены особенности воздействия каждого из препаратов.

Мы отметили положительное влияние обоих препаратов на размеры (КДР, КСР), объемные показатели (КДО, КСО) и общую фракцию выброса ЛЖ (ОФВ ЛЖ), однако, только изменения ОФВ ЛЖ оказались

статистически достоверными по сравнению с исходными данными как в одной, так и в другой группах.

Уже после введения начальной дозы левосимендана отмечался достоверный прирост ОФВ ЛЖ по сравнению с исходной величиной (исходно $29,23 \pm 1,43\%$, через 15 минут $34,74 \pm 1,62\%$, $p=0,014$). При следующем измерении через 3 дня после инфузии левосимендана ОФВ ЛЖ несколько снижалась ($33,62 \pm 1,50\%$, $p=0,039$), но разница с исходной величиной сохранялась достоверной. При последующих исследованиях (через 1, 3 и 6 месяцев) показатели ОФВ ЛЖ снижались и достигали первоначальных цифр. В отличие от левосимендана действие добутамина оказалось кратковременным, ОФВ ЛЖ повышалась только во время инфузии препарата. По окончании введения добутамина ОФВ ЛЖ быстро возвращалась к исходной, и, при исследовании через 3 дня инотропного эффекта последнего не прослеживалось (табл. 2).

Таблица 2

Динамика ОФВ ЛЖ (%) по группам

Срок	Группа 1	Группа 2
Исходно	$29,23 \pm 1,43$	$30,28 \pm 1,12$
15 мин	$34,74 \pm 1,62$ *	$37,00 \pm 1,59$ *
3 дня	$33,62 \pm 1,50$ *	$31,10 \pm 2,02$
1 мес	$32,99 \pm 1,52$	$29,63 \pm 2,33$
3 мес	$32,74 \pm 1,66$	$30,05 \pm 2,53$
6 мес	$29,86 \pm 1,65$	$30,18 \pm 2,38$

* - достоверность внутригрупповых различий ($p < 0,05$)

При рассмотрении степени прироста ОФВ ЛЖ (Δ ОФВ ЛЖ, %) через 15 минут после начала инфузии в группе левосимендана значение данного параметра составило $19,4 \pm 2,7\%$, в группе добутамина – $18,8 \pm 2,5\%$. По длительности сохранения первоначального эффекта левосимендан

продемонстрировал определенные преимущества по сравнению с добутамином. Так, на 3-й день ΔОФВ ЛЖ составила $16,3 \pm 3,3\%$ после инфузии левосимендана, в то время как после использования добутамина значение этого показателя практически не отличалось от исходного; через 1 месяц в 1 группе ΔОФВ ЛЖ колебалась в среднем на уровне $11,9 \pm 3,5\%$, в группе добутамина она приобрела отрицательное значение ($-2,2 \pm 4,3\%$) (табл. 3).

Таблица 3

ΔОФВ ЛЖ (%) сравниваемых групп

Срок	Группа 1	Группа 2	P
15 мин	$19,4 \pm 2,7$	$18,8 \pm 2,5$	НД
3 дня	$16,3 \pm 3,3$	$2,7 \pm 3,5$	$=0,006$
1 мес	$11,9 \pm 3,5$	$-2,2 \pm 4,3$	$=0,015$
3 мес	$9,5 \pm 4,8$	$-0,8 \pm 5,1$	НД
6 мес	$0,1 \pm 4,9$	$-0,3 \pm 5,5$	НД

Динамика сегментарной систолической функции ЛЖ оказалась схожей в обеих группах. Левосимендан и добутамин достоверно увеличивали пиковые систолические скорости по всем сегментам ЛЖ по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Однако, при повторных исследованиях (через 3 дня, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев) изменения уже не достоверные в обеих группах. Разница между группами заключалась в том, что в группе левосимендана снижение пиковых систолических скоростей происходило постепенно, во второй же группе показатели скоростей возвращались к исходным цифрам уже к третьему дню после введения добутамина.

Анализируемые группы пациентов различались по показателям гемодинамики. Сразу после начала инфузии левосимендан несколько

снижал АД и повышал ЧСС, добутамин же повышал оба этих показателя, хотя ни в одном случае достоверных изменений не получено.

Более выраженные изменения были выявлены при оценке УО, СИ и ОПСС. Так, во время инфузии левосимендана имело место существенное повышение СИ с $2,3 \pm 0,2$ л/мин/м² исходно до $2,8 \pm 0,2$ л/мин/м² ($p=0,042$), снижение ОПСС с $1696,9 \pm 122,6$ дин·с·см⁻⁵ исходно до $1277,8 \pm 92,1$ дин·с·см⁻⁵ ($p=0,009$) и отмечена тенденция к увеличению УО ($62,3 \pm 4,2$ и $70,9 \pm 4,3$ мл исходно и во время инфузии соответственно, $p=0,161$). В отличие от левосимендана, добутамин с самого начала инфузии значительно увеличивал УО (с исходного $62,7 \pm 3,9$ до $73,9 \pm 3,3$ мл, $p=0,034$) и СИ (с $2,2 \pm 0,3$ исходно до $2,9 \pm 0,2$ л/мин/м², $p=0,039$), при этом отмечено недостоверное снижение ОПСС до $1313,1 \pm 92,1$ дин·с·см⁻⁵ при исходной величине $1620,8 \pm 130,0$ дин·с·см⁻⁵ ($p=0,06$). Через 3 дня все гемодинамические эффекты добутамина практически нивелировались, и гемодинамика была близка к исходным показателям. Эффекты же левосимендана сохранялись вплоть до 1 месяца (табл. 4).

Через 1 месяц после инфузии левосимендана все основные показатели гемодинамики (УО, СИ и ОПСС) достоверно отличались от исходных величин, несмотря имеющиеся сведения о том, что фармакологическое действие левосимендана продолжается не более 7-9 дней после его инфузии благодаря метаболиту OR-1896 [Kivikko M, Antila S, Eha J, et al., 2002].

В нашей работе добутамин оказывал более мощное инотропное действие (хотя и кратковременное), левосимендан же имел неоспоримое преимущество в вазодилатации и длительности гемодинамических эффектов.

По степени изменения УО, СИ и ОПСС можно судить о преимуществе одного или второго препарата в разные сроки (табл. 5).

Таблица 4

Динамика изменений УО, СИ и ОПСС по группам

Срок	УО, мл		СИ, л/мин/м ²		ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
Исх.	62,3±4,2	62,7±3,9	2,3±0,2	2,2±0,3	1696,9±122,6	1620,8±130,0
15 мин	70,9±4,3	73,9±3,3*	2,8±0,2*	2,9±0,2*	1277,8±92,1*	1313,1±92,1
3 дня	71,5±4,4	65,5±3,2	2,8±0,2	2,3±0,3	1340,6±101,9*	1602,4±124,3
1 мес	75,9±5,0*	63,9±4,0	2,9±0,2*	2,3±0,3	1298,4±114,9*	1563,6±131,9
3 мес	71,8±5,2	64,8±4,2	2,5±0,3	2,4±0,3	1516,5±166,6	1516,5±128,5
6 мес	66,5±4,5	64,5±4,4	2,4±0,2	2,3±0,3	1610,7±143,2	1537,7±143,4

* - достоверность внутригрупповых различий (p<0,05)

Таблица 5

Степень изменения УО, СИ и ОПСС (Δ, %) в зависимости от
применяемого препарата

Параметр	УО		СИ		ОПСС	
Срок	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
15 мин	14,2±3,0	17,4±3,2	28,8±4,1	31,4±4,2	-23,7±3,1	-17,5±4,0
p	НД		НД		НД	
3 дня	14,6±3,2	5,6±1,5	25,2±5,0	2,2±4,0	-19,5±4,0	-2,2±3,9
p	=0,015		=0,001		=0,003	
1 месяц	20,4±4,7	2,4±2,5	16,1±4,5	3,2±4,1	-21,9±4,1	-3,1±4,0
p	=0,002		=0,04		=0,002	
3 месяца	14,8±4,2	3,9±3,2	8,1±6,0	6,1±4,3	-7,4±5,0	-6,1±4,8
p	=0,047		НД		НД	
6 месяцев	4,6±3,3	3,2±3,0	3,3±4,8	3,3±5,0	-3,9±4,6	-4,5±5,1
p	НД		НД		НД	

По влиянию на толерантность к физической нагрузке, клиническое состояние больных и их качество жизни, а также уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) эффективность препаратов

существенно различалась. Если левосимендан достоверно улучшал все эти показатели, то добутамин на показатели функционального и клинического статуса и качество жизни пациентов существенно не влиял. В первые дни после введения добутамина отмечалась тенденция к снижению уровня BNP, однако этот эффект недостоверный.

Присоединение левосимендана к традиционной терапии больных ИБС с ХСН достоверно улучшало толерантность к физической нагрузке, которая определялась нами по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Проведение ТШХ через месяц после инфузии левосимендана показало достоверное повышение толерантности к физическим нагрузкам (исходно $263,4 \pm 17,5$ метров, через месяц $318,3 \pm 18,6$ метров, $p=0,036$). При последующих исследованиях (через 3 и 6 месяцев) толерантность к физическим нагрузкам оставалась выше исходной, но разница уже была недостоверной.

Присоединение добутамина к традиционной терапии больных ИБС с ХСН существенно не влияло на физическую толерантность. Показатели ТШХ через 1 месяц после введения добутамина почти не отличались от исходных показателей (исходно $311,3 \pm 21,5$ метров, через месяц $328,5 \pm 27,9$ метров, $p=0,628$). Через 3 и 6 месяцев после введения добутамина показатели ТШХ практически не изменились.

Похожая картина наблюдалась в сравниваемых группах при оценке клинического состояния по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). В группе левосимендана при исследовании через 1 месяц по сравнению с исходными показателями отмечалось достоверное улучшение общего клинического состояния (исходно $7,4 \pm 0,4$ баллов, через 1 месяц $6,2 \pm 0,3$ баллов, $p=0,033$). При последующих исследованиях (через 3 и 6 месяцев) по этому показателю преимущество было недостоверным, и

постепенно утрачивалось. В группе добутамина через 1, 3 и 6 месяцев показатели ШОКС существенно не отличались от исходных.

Качество жизни больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью, которое мы оценивали по Миннесотскому опроснику качества жизни (MLHFQ), также показало преимущество левосимендана перед добутином. Присоединение левосимендана к традиционной терапии больных ИБС с ХСН достоверно улучшало качество жизни пациентов. Улучшение КЖ отмечалось при исследовании через 1 месяц после инфузии левосимендана (исходно $55,0 \pm 2,5$ баллов, через 1 месяц $45,4 \pm 2,0$ баллов, $p=0,004$), достоверная разница сохранялась при следующем исследовании (через 3 месяца после инфузии препарата $47,6 \pm 2,4$ баллов, $p=0,036$). К шестому месяцу преимущество сохранялось, но было недостоверным.

В отличие от левосимендана присоединение добутамина к стандартной терапии больных ИБС с ХСН не показало достоверного улучшения качества жизни ни на одной из точек исследования (табл. 6).

Таблица 6

Динамика физической толерантности, клинического состояния и качества жизни больных по группам

Срок	ТШХ, метров		ШОКС, баллов		MLHFQ, баллов	
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
Исх.	$263,4 \pm 17,5$	$311,3 \pm 21,5$	$7,4 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,5$	$55,0 \pm 2,5$	$48,7 \pm 3,5$
1 мес	$318,3 \pm 18,6^*$	$328,5 \pm 27,9$	$6,2 \pm 0,3^*$	$5,8 \pm 0,4$	$45,4 \pm 2,0^*$	$45,7 \pm 2,7$
3 мес	$295,4 \pm 18,1$	$293,4 \pm 24,7$	$6,3 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,3$	$47,6 \pm 2,4^*$	$47,9 \pm 2,0$
6 мес	$293,9 \pm 17,8$	$332,2 \pm 22,0$	$6,4 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,3$	$49,0 \pm 2,1$	$44,2 \pm 2,2$

* - достоверность внутригрупповых различий ($p < 0,05$)

Сравнивая разницу в повышении толерантности к физическим нагрузкам между группами по ТШХ (%) мы наблюдали, что пациенты

группы левосимендана через 1 месяц после введения препарата проходили за 6 минут расстояние на 20,5% большее, чем исходно. Пациенты группы добутамина через такой же промежуток времени проходили за 6 минут расстояние, всего лишь на 5,5% большее, чем исходно.

Сравнивая разницу (в %) в улучшении общего клинического состояния между группами, оцениваемую по ШОКС, можно сказать, что клиническое состояние пациентов группы левосимендана улучшалось более значительно, чем у пациентов группы добутамина. У пациентов, получивших инфузию левосимендана, через 1 месяц отмечалось улучшение общего клинического состояния на 15,1%, в то время как у пациентов, получивших добутамин, этот показатель составил только 5,7% ($p=0,014$). К шестому месяцу преимущество левосимендана сохранялось, но было уже недостоверным.

Через 1 месяц после инфузии препаратов КЖ пациентов улучшилось в группе левосимендана в среднем на 17,2%, в группе добутамина на 6,5% ($p=0,015$). Через 6 месяцев преимущество в группе, получившей инфузию левосимендана, терялось (табл. 7).

Таблица 7

Степень изменения (Δ , %) физической толерантности, клинического состояния и качества жизни сравниваемых групп больных

Срок	Δ ТШХ		Δ ШОКС		Δ MLHFQ	
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
1 мес	20,5 $\pm$ 4,1	5,5 $\pm$ 2,5	15,1 $\pm$ 3,0	5,7 $\pm$ 2,1	17,2 $\pm$ 3,6	6,5 $\pm$ 2,1
p	=0,004		=0,015		=0,015	
3 мес	11,4 $\pm$ 5,3	-3,8 $\pm$ 4,8	14,0 $\pm$ 3,6	2,3 $\pm$ 3,1	13,5 $\pm$ 4,0	2,3 $\pm$ 3,4
p	=0,039		=0,018		=0,039	
6 мес	11,0 $\pm$ 5,3	6,2 $\pm$ 5,0	12,8 $\pm$ 4,5	4,9 $\pm$ 3,7	9,6 $\pm$ 4,6	7,8 $\pm$ 5,0
p	НД		НД		НД	

При оценке степени тяжести сердечной недостаточности и контроле эффективности проводимых лечебных мероприятий, неоспоримое значение имеет динамика уровней BNP. Анализ этого параметра в группах пациентов, пролеченных добутамином или левосименданом, выявил достоверное преимущество последнего по степени и стойкости снижения уровня этого маркера тяжести ХСН в течение первого месяца наблюдения.

Так, через 3 дня после введения левосимендана отмечалось достоверное снижение уровня этого гормона (с $533,2 \pm 67,3$ пг/мл до $339,8 \pm 57,9$ пг/мл, $p=0,034$). В последующих исследованиях уровня BNP (через 1, 3 и 6 месяцев) преимущество уменьшалось, и являлось недостоверным. Добутамин достоверно не снижал уровень BNP, хотя отмечалась четкая тенденция к снижению уровня этого гормона на 3-и сутки после его инфузии (исходно $481,5 \pm 53,6$ пг/мл, через 3 дня $377,0 \pm 50,1$ пг/мл, $p=0,161$) с последующим восстановлением исходных показателей через 1 месяц (табл. 8).

Таблица 8

Динамика изменения уровня BNP (пг/мл) по группам

	1 группа	2 группа
Исходно	$533,2 \pm 67,3$	$481,5 \pm 53,6$
3 дня	$339,8 \pm 57,9$ *	$377,0 \pm 50,1$
1 мес	$441,9 \pm 51,9$	$496,4 \pm 56,3$
3 мес	$508,4 \pm 64,1$	$523,6 \pm 66,2$
6 мес	$473,2 \pm 57,1$	$495,8 \pm 63,9$

* - достоверность внутригрупповых различий ($p < 0,05$)

Левосимендан имел достоверное преимущество перед добутамином в степени снижения уровня BNP (Δ , %) в течение 1 месяца после инфузии препаратов. Так, через 3 дня значение BNP снизилось на $35,6 \pm 4,8\%$ и $19,9 \pm 4,1\%$ ($p=0,017$) в 1 и 2 группах соответственно; через 1 месяц в группе

левосимендана степень снижения BNP составила $16,5 \pm 5,0\%$, в то время как в группе добутамина имелось повышение его значения по сравнению с исходным уровнем на $2,9 \pm 6,2\%$ ($p=0,018$). В дальнейшем, через 3 и 6 месяцев значимых различий между группами мы не выявили (табл. 9).

Таблица 9

Степень изменения (Δ , %) уровня BNP сравниваемых групп

Срок	Группа 1	Группа 2
3 дня	$-35,6 \pm 4,8$	$-19,9 \pm 4,1$
p	$=0,017$	
1 месяц	$-16,5 \pm 5,0$	$2,9 \pm 6,2$
p	$=0,018$	
3 месяца	$-3,5 \pm 6,2$	$6,5 \pm 6,7$
p	НД	
6 месяцев	$-9,8 \pm 7,0$	$2,0 \pm 7,2$
p	НД	

За время исследования (6 месяцев) умерло 4 пациента – по 2 пациента и в группе левосимендана (7,4%) и в группе добутамина (8,0%). Все пациенты умерли от сердечно-сосудистых событий. В течение первого месяца после инфузии препаратов отмечалась 1 смерть (в группе добутамина).

Действие левосимендана проявляется при имеющихся концентрациях кальция в клетке и принципиально отличается от широко используемых в настоящее время инотропных агентов, приводящих к увеличению содержания кальция внутри клетки за счет стимуляции β -адренорецепторов (добутамин) или угнетения фосфодиэстеразы (милринон) [Kaheinen P., Pollesello P., et al., 2004; Sorsa T., Pollesello P., et al., 2004]. Поскольку введение левосимендана не приводит к увеличению содержания цАМФ и поступления кальция в клетку, потребность миокарда

в кислороде практически не увеличивается. Как уже упоминалось выше, левосимендан обладает двойным механизмом действия: с одной стороны, препарат увеличивает чувствительность сократительных белков миокарда к кальцию, тем самым улучшая сократительную функцию миокарда; с другой стороны, открытие АТФ-зависимых калиевых каналов в гладких мышцах сосудистой стенки обеспечивает вазодилатацию сосудов системного и коронарного бассейнов, что является основой снижения пред- и постнагрузки, уменьшения давления в малом круге кровообращения [Bowman P., Naikala H., Paul R., 1999]. Все это в совокупности может способствовать уменьшению проявлений коронарной недостаточности, что чрезвычайно важно у больных ИБС с ХСН.

Кроме того, в отличие от других негликозидных инотропных препаратов (в т.ч. добутамина), обладающих коротким периодом полувыведения и краткосрочностью эффектов, левосимендан практически полностью метаболизируется с образованием активного метаболита OR-1896, обладающего сходным с левосименданом фармакологическим действием и длительным периодом полувыведения, благодаря чему левосимендан-ассоциированные эффекты сохраняются до 7-9 дней [Kivikko M., Antila S., et al., 2002]. В нашем исследовании эффекты левосимендана по ряду показателей сохранялись до 1 месяца, что не исключает того, что «миокардиальный» период полужизни метаболита OR-1896 является еще более продолжительным, чем описано в доступной литературе.

По степени снижения уровня BNP преимущество левосимендана также сохранялось не менее 1 месяца по сравнению с добутином. Это подтверждается данными литературы, доказывающими благотворное влияние левосимендана на уровень нейрогормонов у больных с ХСН. Так, в самом крупном исследовании левосимендана SURVIVE показано явное преимущество левосимендана перед добутином в воздействии на

уровень BNP [Mebazaa A., Nieminen M., et al., 2007]. Позитивное влияние левосимендана на нейрогуморальный профиль данных пациентов является его очевидным преимуществом.

Таким образом, применение левосимендана у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью (преимущественно 3 ФК по NYHA) улучшало основные параметры сократимости миокарда ЛЖ, центральной гемодинамики, переносимость физических нагрузок, благотворно влияло на тяжесть ХСН (снижение уровня BNP), общее клиническое состояние больных, их качество жизни. Эти изменения объективного и субъективного статуса больных оказались не кратковременными в отличие от эффектов добутамина, т.е. они сохранялись еще определенный период времени после окончания инфузии левосимендана. Особенно заметное преимущество левосимендана перед добутином прослеживалось в воздействии на ОПСС и уровень BNP.

ВЫВОДЫ

1. Применение левосимендана является эффективным в комплексном лечении больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью. Применение левосимендана улучшает систолическую функцию левого желудочка.
2. Положительное влияние левосимендана проявляется на клиническом состоянии пациентов (улучшение по ШОКС), физической толерантности (увеличение проходимой дистанции по ТШХ), качестве жизни (улучшение по MLHFQ), уровне маркера тяжести ХСН (снижение BNP).
3. Левосимендан по сравнению с добутином оказывает менее мощное, но значительно более длительное инотропное действие, и имеет преимущество в вазодилатации и длительности гемодинамических и

других эффектов, при этом вазодилатирующий эффект левосимендана более выражен по сравнению с его инотропным действием.

4. Позитивное влияние левосимендана на нейрогуморальный профиль больных ИБС с ХСН является его несомненным преимуществом перед добутамином.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение левосимендана показано больным с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью, этиологией которой является ИБС, так как этот инотропный препарат не повышает потребность миокарда в кислороде и расширяет сосуды (в том числе коронарные).
2. Предлагаются следующие критерии отбора пациентов для инотропной поддержки левосименданом: низкая ФВ (особенно ниже 30%), нормо- или гиперволемиа (особенно), СН III-IV ФК по NYHA, ИБС как этиология ХСН, систолическое АД выше 85 мм рт.ст., а также недостаточная эффективность мочегонных, вазодилататоров, добутамина.
3. Левосимендан на сегодняшний день является наиболее эффективным и безопасным инотропным препаратом с двойным механизмом действия. В случае тяжелой клинической картины, обусловленной низкой ФВ, из всех широко используемых негликозидных инотропных препаратов левосимендан уместно рассматривать как препарат выбора. Исключением являются случаи выраженной гипотонии (систолическое АД ниже 85 мм рт.ст.), когда предпочтение должно быть отдано добутамину.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бузиашвили, Ю.И. Возможности использования нового инотропного препарата левосимендана у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Рахимов А.З. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2006 – том.7 – №5 – с.261
2. Рахимов, А.З. Динамика сегментарной систолической функции левого желудочка по данным тканевой доплерэхокардиографии на фоне лечения левосименданом / Рахимов А.З., Тугеева Э.Ф., Камардинов Д.Х. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2007 – том.8 – №6 – с.292
3. Рахимов, А.З. Гемодинамические эффекты левосимендана у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Рахимов А.З., Камардинов Д.Х., Шахназарян Л.С. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2008 – том.9 – №3 – с.169
4. Рахимов, А.З. Возможности использования левосимендана в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (обзор) / Рахимов А.З., Камардинов Д.Х., Тугеева Э.Ф. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009 – том.10 – №1 – с.30-41
5. Камардинов, Д.Х. Влияние левосимендана на клинико-функциональное состояние больных ИБС с сердечной недостаточностью / Камардинов Д.Х., Рахимов А.З., Тугеева Э.Ф. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009 – том.10 – №1 – с.41-48

6. Рахимов, А.З. Сравнение эффективности левосимендана и добутамина у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Рахимов А.З., Камардинов Д.Х., Тугеева Э.Ф. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009 – том.10 – №1 – с.48-54
7. Камардинов, Д.Х. Возможности современных терапевтических стратегий при хронической сердечной недостаточности (клинические случаи) / Камардинов Д.Х., Тугеева Э.Ф., Рахимов А.З. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009 – том.10 – №1 – с.55-64
8. Рахимов, А.З. Сравнение эффективности левосимендана и добутамина в улучшении основных эхокардиографических, гемодинамических и нейрогуморальных показателей у больных ИБС с ХСН / Рахимов А.З., Камардинов Д.Х., Тугеева Э.Ф. и др. // Журнал «Сердечная Недостаточность» – 2009 – том.10 – №1(51) – с.22-25