

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛОМ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Упницкий А.А., Маношкина Е.М., Кораблева Н.А., Белоусов Ю.Б.

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Основой современного лечения ХСН является применение препаратов, оказывающих модулирующее действие на повышенную активность нейрогормональных систем, в частности, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторов. В настоящее время активно изучаются возможности этих препаратов в отношении улучшения показателей гемодинамики, толерантности к нагрузке, качества жизни (КЖ), прогноза и улучшения течения ХСН. В ряде исследований было продемонстрировано, что длительная терапия β -адреноблокаторами существенно улучшает отдаленный прогноз у больных с ХСН. Особенно это касается неселективного бета-блокатора с дополнительным α -блокирующим, вазодилиатирующим и антиоксидантным действием карведилола. Так, в исследовании, включавшем 415 больных с умеренной ХСН (Австралийско-Новозеландское исследование), риск смерти у больных, принимавших карведилол, был ниже на 28 % ($p = 0,034$) [1]. В USA Carvedilol Heart Failure Trial Program (Американское исследование карведилола при ХСН) было включено 1094 пациента со стабильной ХСН II – IV ФК по NYHA и фракцией выброса левого желудочка $< 35\%$, которые двойным слепым методом получали карведилол в различных суточных дозах или плацебо по одному из четырех протоколов в течение от 6 до 12 месяцев [2]. Исследование было завершено досрочно из-за достоверно лучшей выживаемости пациентов, получавших карведилол (снижение риска смерти составило 65%, $p < 0,001$).

В оценке эффективности лечения при ХСН используются три уровня оценки:

- 1) клинический и гемодинамический эффекты;
- 2) влияние на КЖ;
- 3) влияние на прогноз жизни.

Анализ КЖ пациентов приобретает особую значимость при изучении клинко-гемодинамических эффектов лекарственных средств, применяемых для лечения ХСН, так как прямая связь клинических данных с количественными показателями сократимости миокарда часто отсутствует (Lipicky R.J., Packer M., цит. по [3]). По данным отечественных [3] и зарубежных [4] авторов, КЖ пациентов при ХСН значительно снижено и, на наш взгляд, должно служить одним из важных критериев оценки эффективности и безопасности лекарственных средств при фармакотерапии ХСН. Вместе с тем, работ, посвященных оценке влияния современных β -блокаторов и, в частности, карведилола, на КЖ пациентов с ХСН, очень мало.

Материал и методы

В исследование было включено 47 больных с ХСН II – IV функциональных классов (ФК) по NYHA (Нью-Йорк-

кой ассоциации кардиологов) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 40\%$. Все включенные в исследование пациенты получали эналаприл (Ренитек, фирма “MSD”, Швейцария). Помимо этого, пациенты получали двойным слепым методом карведилол (Дилатренд, фирма “F. Hoffman-La-Roshe”, Швейцария) или плацебо (29 пациентов); еще 18 пациентов получали только эналаприл без карведилола или плацебо.

В группу эналаприла, таким образом, вошло 30 пациентов (25 мужчин и 5 женщин), средний возраст пациентов составлял $64,1 \pm 7,39$ года. II ФК по NYHA был у 16 человек, III ФК – у 10 и IV – у 4 человек.

В группу карведилола вошло 17 пациентов (14 мужчин и 3 женщины), средний возраст которых составил $62,8 \pm 2,1$ года. II ФК по NYHA был у 5 человек, III ФК – у 10 и IV – у 2 человек.

Стаж сердечной недостаточности к моменту включения в исследование составлял от 6 месяцев до 6 лет, в среднем $- 3,6 \pm 0,8$ года. У 27 из 30 пациентов в группе эналаприла и у 15 из 17 пациентов в группе карведилола причиной сердечной недостаточности была ишемическая болезнь сердца (ИБС). Гипертоническая болезнь в анамнезе была у 11 из 17 пациентов в группе карведилола и у 18 из 30 пациентов в группе эналаприла. ФВ ЛЖ составляла в группе эналаприла $30,2 \pm 1,5\%$; в группе карведилола – $35,5 \pm 1,7\%$. В группе эналаприла дигоксин принимали 7 пациентов, диуретики – 15 и нитраты – 20 пациентов. В группе карведилола дигоксин принимали 5 пациентов, диуретики – 10 и нитраты – 13 пациентов. Сравнительная характеристика групп приведена в табл. 1.

Карведилол назначался пациентам в стабильном состоянии под контролем ЧСС, АД и ЭКГ, начиная с дозы $3,125$ мг х 2 раза в сутки с последующим постепенным ее увеличением при условии переносимости предыдущей дозы. В результате поддерживающую дозу $12,5$ мг/сутки получали 3 пациента, 25 мг/сутки – 12 пациентов и 50 мг/сутки – 2 пациента. Лечение в обеих группах проводилось в течение 1 года, контрольное обследование проводилось каждые 3 месяца.

Для оценки качества жизни пациентов с ХСН нами применялся опросник “SF-36 Health Survey” [5], который включает 11 вопросов, касающихся оценки самим пациентом состояния своего здоровья, и позволяет оценить общее состояние здоровья больного в момент опроса, динамику общего состояния здоровья, повседневную активность, его социальную функцию, работоспособность, физическое и психологическое состояние, а также самооценку здоровья. Пациенты самостоятельно заполняли опросник перед на-

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных, получавших эналаприл и карведилол+эналаприл

Показатель	Карведилол (n=17)	Эналаприл (n=30)
Пол (Муж/Жен)	14/3	25/5
Средний возраст, лет (M±m)	62,8±2,1	64,1±7,39
II/III/IV ФК по NYHA	5 / 10 / 2	16 / 10 / 4
Сопутствующая терапия:		
Дигоксин, кол-во пац-тов	5	7
Диуретики, кол-во пац-тов	10	15
Нитраты, кол-во пац-тов	13	20
Фракция выброса ЛЖ ср. исходн., % (M±m)	35,5±1,7	30,2±1,5

Примечание: Различия по всем приведенным показателям между двумя группами достоверны. ЛЖ – левый желудочек. ФК – функциональный класс

чалом исследования и по окончании 6-месячного курса лечения. После заполнения опросники обрабатывались, в результате были получены количественные данные, которые вводились в базу данных и затем подвергались математической обработке в системе SAS.

Результаты

Через 6 месяцев приема карведилола в комбинации с эналаприлом отмечалось улучшение самооценки здоровья у 60% больных ($p < 0,05$); у 40% больных имела место тенденция к улучшению динамики общего состояния здоровья, увеличению повседневной активности (у 60% больных) и работоспособности, связанной с эмоциональным статусом (у 40% больных), улучшению социальной адаптации (у 40% больных), физического (53,3%) и психологического (46,7%) состояния, повышению суммарного индекса КЖ (у 53,3% больных) (табл.2).

Через 1 год наблюдалось дальнейшее улучшение большинства показателей КЖ: повышение самооценки здоровья (у 64,3% больных, $p < 0,01$), динамики общего состояния здоровья у 42,9% больных, повышение повседневной активности у 57,1% пациентов, работоспособности - у 50%, физического состояния - у 64,3%, психологического статуса - у 50%, увеличение суммарного индекса КЖ - у 64,3% больных (табл.3).

Через 6 месяцев приема плацебо с эналаприлом отмечалась следующая динамика показателей КЖ: улучшение физического состояния у 50% больных ($p < 0,01$), повышение самооценки здоровья у 62,5% больных ($p < 0,05$), тенденция к увеличению работоспособности отмечалась у 50%, к улучшению социального функционирования - у 50%, психологического статуса - у 50%, увеличению суммарного индекса КЖ - у 50% пациентов (табл.2).

Через 1 год приема эналаприла плюс плацебо у пациентов отмечалась положительная динамика общего состояния здоровья у 62,5% больных ($p < 0,05$), увеличение работоспособности у 50% больных ($p < 0,05$), улучшение психологического состояния у 87,5% больных ($p < 0,001$), увеличение повседневной активности у 50% больных, повышение самооценки здоровья у 50% больных, увеличение суммарного индекса КЖ у 87,5% больных ($p < 0,01$). К концу 1 года у больных отмечалось достоверное улучшение динамики общего состояния здоровья ($p < 0,05$) и работоспособности ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми за первые полгода лечения (табл.3).

При сравнительном анализе показателей КЖ получены следующие данные: через 6 месяцев лечения эналаприлом отмечалось достоверное улучшение физического состояния по сравнению с лечением комбинацией карведилола с эналаприлом ($p < 0,05$); через 1 год лечения на эналаприле выявлено достоверное улучшение динамики общего состояния ($p < 0,05$), работоспособности ($p < 0,05$) и психологического статуса ($p < 0,01$) по сравнению с лечением комбинацией эналаприла с карведилолом.

Обсуждение

Неселективный β-адреноблокатор с вазодилатирующи-

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни пациентов с ХСН через 6 месяцев лечения

Составляющие КЖ	Карведилол			Эналаприл		
	улучшение	без изменений	ухудшение	улучшение	без изменений	ухудшение
1.Общее состояние в момент осмотра	20%	73,3%	6,7%	25%	62,5%	12,5%
2.Динамика общего состояния	40%	26,7%	33,3%	12,5%	75%	12,5%
3.Повседневная активность	60%	13,3%	26,7%	37,5%	25%	37,5%
4.Работоспособность	46,7%	33,3%	20%	50%	12,5%	37,5%
5.Социальная адаптация	40%	46,7%	13,3%	50%	37,5%	12,5%
6.Физическое состояние	53,3%	26,7%	20%	50%	50%	0%
7.Психологический статус	46,7%	6,6%	46,7%	50%	25%	25%
8.Самооценка здоровья	60%	20%	20%	62,5%	25%	12,5%
9.Суммарный индекс КЖ	58,3%	6,7%	40%	50%	12,5%	37,5%

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни пациентов с ХСН через 1 год лечения

Составляющие КЖ	Карведилол			Эналаприл		
	улучшение	без изменений	ухудшение	улучшение	без изменений	ухудшение
1.Общее состояние в момент осмотра	28,6%	64,3%	7,1%	25%	75%	0%
2.Динамика общего состояния	42,9%	28,5%	28,6%	62,5%	37,5%	0%
3.Повседневная активность	57,1%	7,2%	35,7%	50%	25%	25%
4.Работоспособность	50%	21,4%	28,6%	50%	50%	0%
5.Социальная адаптация	35,7%	50%	14,3%	50%	37,5%	12,5%
6.Физическое состояние	64,3%	7,1%	28,6%	37,5%	50%	12,5%
7.Психологический статус	50%	14,3%	35,7%	87,5%	12,5%	0%
8.Самооценка здоровья	64,3%	21,4%	14,3%	50%	25%	25%
9.Суммарный индекс КЖ	64,3%	0%	35,7%	87,5%	0%	12,5%

ми свойствами карведилол является единственным препаратом, применение которого сопровождалось статистически достоверным улучшением выживаемости, при анализе, включавшем всех больных, участвовавших в многоцентровой программе исследований по применению карведилола при сердечной недостаточности в США, независимо от этиологии заболевания [6]. То есть, в рандомизированных клинических исследованиях были выявлены преимущества карведилола перед остальными препаратами в отношении улучшения количественных показателей жизни. Вместе с тем, ХСН является заболеванием, которое значительно снижает не только количественные, но и качественные показатели жизни, что необходимо учитывать при оценке эффективности применяемых у данной категории пациентов лекарственных средств.

Проведенное нами исследование показало, что карведилол оказывает благоприятное влияние на большинство показателей КЖ пациентов с ХСН при лечении им как в течение 6 месяцев, так и в течение 1 года, причем через год это действие на такие показатели, как общее состояние в момент осмотра, физическое состояние и, особенно, суммарный индекс КЖ даже превосходило достигнутое в течение первых 6 месяцев лечения.

Литература

1. Australia – New Zeland Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Lancet.-1997.-V.349.-№9049.-P.375-380.
2. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N.Engl.J.Med.-1996.-V.334.-P.1349-1355.
3. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Тер.арх.-1999.-№8.-С.10-12.
4. Rector T.S., Francis G.S., Cohn J.N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 1: patient perceived dysfunction and its poor correlation with maximal exercise tests. Heart Failure.-1987.-V.10.-P.192-196.
5. Shu F.Ho, M.S.O'Mahony, J.Steward, et al. Functional status and quality of life in older people with heart failure – a community-based study. Europ.Heart J.-1999.-V.20, Abstr.Suppl., - P.10.
6. Fowler M.B. b-blockers in heart failure. Do they improve the quality as well as the quantity of life? Eur.Heart J.-1998.-V.19 (Suppl.P.), P. P17-P25.

Поступила 09/10-2000

* * *