

ТЕСТ, с одной стороны, и Инд. массы тела, с другой, имеют место положительные, а между ГСПГ и Инд. массы тела – отрицательные корреляции. Степень повышения ОПГ у женщин в постменопаузе зависит от степени снижения общего и биологически доступного ТЕСТ. Причины снижения ИФР-1 нуждаются в дальнейшем исследовании.

### Литература

1. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П. и соавт. Костный метаболизм и потери костной ткани в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП). Одномоментное исследование. *Остеопороз и остеопатии* 2005; 2: 30–33.
2. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П. и соавт. Остеопротегерин, инсулиноподобный фактор роста-1 и биохимические маркеры обмена кости у больных с остеопатиями после пересадки почки и сердца. *Остеопороз и остеопатии* 2004; 2: 2–5.
3. Пронченко И.А., Бузулина В.П., Тамиллина Н.А. и соавт. Биохимические маркеры костного метаболизма и потерь костной ткани после аллотрансплантации трупной почки. Одномоментное исследование. *Клин. лаб. диагностика* 2005; 11: 3–8.
4. Brandenburg V.M., Ketteler M., Heussen N. et al. Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: Impact of circulating sex hormones. *Osteoporos Int* 2005; 16 (12): 1611–1620.
5. Brandenburg V.M., Westenfeld R., Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol* 2004; 17 (2): 190–204. Review.
6. Cueto-Manzano A.M., Freemont A.J., Adams J.E. et al. Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (6): 1245–1250.
7. Hofle G., Tautermann G., Saely C.H., Drexel H. Sex-hormone-binding globulin is negatively correlated with femoral bone-mineral density in male cardiac-transplant recipients. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116 (5–6): 170–175.
8. Kokado Y., Takabara S., Ichimaru N. et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl. 1): S431–S435.
9. Lambrinoudaki I., Christodoulakos G., Aravantinos L. et al. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy Greek postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2006; 24 (1): 65–71.
10. Lukanova A., Lundin E., Zeleniuch-Jacquotte A. et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150 (2): 161–171.
11. Maalouf N.M., Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2456–2465. Review.
12. Malyszko J., Malyszko J.S., Wolczynski S., Mysliwiec M. Osteoprotegerin and its correlations with new markers of bone formation and bone resorption in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35 (6): 2227–2229.
13. Patel S., Kwan J.T., McCloskey E. et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (10): 1863–1870.
14. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23 (3): 279–302. Review.
15. Tauchmanova L., Carrano R., Sabbatini M. et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. *Hum Reprod* 2004; 19 (4): 867–873.

## Оценка влияния терапии карведилолом на сердечно-сосудистую систему у пациентов на программном гемодиализе

**В.А. Синозерская, Е.А. Назаренко, Л.А. Бородулина**

**Отделение гемодиализа ГКБ № 10, г. Воронеж**

## Assessment of Carvedilol therapy on cardiovascular system in HD-patients

**V.A. Sinozerskaya, E.A. Nazarenko, L.A. Borodulina**

*Ключевые слова: гемодиализ, сердечно-сосудистая система, хроническая сердечная недостаточность, карведилол, β-адреноблокаторы.*

**Проблема лечения и снижения темпов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, является одной из самых актуальных на современном этапе заместительной почечной терапии. В статье проведен анализ положительного эффекта длительного приема карведилола у 27 больных с ХСН нашего отделения. Улучшение основных**

*Адрес для переписки: 394061, Воронеж, ул. Урицкого, д. 92, кв. 131  
Телефон: (4732) 46-64-44*

**параметров гемодинамики, клинической картины и качества жизни обследуемых пациентов позволяет сделать вывод о необходимости использования  $\beta$ -блокаторов в комплексной терапии ХСН.**

**A question of present interest in renal replacement therapy (RRT) is the treatment and decrease of progression rate of chronic heart failure (CHF) in HD-patients. In the present study the effect of long-term treatment with Carvedilol® is analysed in 27 HD-patients with CHF. The improvement of key hemodynamic parameters, clinical pattern and quality of life achieved in these patients allows us to conclude the necessity of  $\beta$ -blockers in complex CHF-therapy.**

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы занимают одно из первых мест при рассмотрении проблемы продолжительности и качества жизни у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). Воздействие дополнительных уремических факторов обуславливает сложные изменения сердечно-сосудистой системы и более раннее развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) в диализной популяции при сравнении с общей популяцией.

Прогноз для жизни при развитии ХСН всегда является очень серьезным, независимо от ее этиологии. Даже несмотря на комбинированную медикаментозную терапию, тщательный контроль уровня гемоглобина и адекватности ультрафильтрации, смертность и частота госпитализаций у пациентов с ХСН, получающих программный гемодиализ, остаются крайне высокими. В настоящее время стало очевидным, что достигнуть улучшения отдаленного прогноза в данной группе больных можно с помощью  $\beta$ -адреноблокаторов. Их благоприятное влияние кажется парадоксальным, учитывая, что  $\beta$ -адреноблокаторы обладают отрицательным инотропным действием. Однако множество проведенных клинических исследований показало, что длительный (не менее 2–3 мес.) прием  $\beta$ -адреноблокаторов оказывает благоприятное влияние на клинические проявления ХСН, толерантность больных к физической нагрузке, величину фракции выброса (ФВ) левого желудочка, а также достоверно снижает риск внезапной смерти [1, 10].

Столь странные для препаратов с отрицательным инотропным действием эффекты объясняет понятие «кардиомиопатия потребления или перегрузки», характеризующее особое состояние миокарда при ХСН. Сопутствующие ей гипертрофия миокарда и тахикардия являются энергоемкими процессами, требующими доставки избыточного количества кислорода. В условиях снижения сократительной способности сердца адекватность доставки кислорода уменьшается и развивается хроническое состояние гипоксии. Гипоксия кардиомиоцитов и переполнение их кальцием стимулируют нарушение диастолического расслабления, повреждение клеточных мембран и повышение электрической нестабильности миокарда. Также в условиях нехватки кислорода при ХСН значительно активизируется механизм гибели кардиомиоцитов путем апоптоза – потеря ядра и функционирующих органелл при сохраненной мембране. Таким образом, применение  $\beta$ -адреноблокаторов способно защитить миокард при гипоксии, сохранив его резервные возможности [2, 3].

Среди всех современных  $\beta$ -адреноблокаторов особое место занимает карведилол (акридиллол, талитон), который выгодно отличается рядом клинически значимых особенностей [5, 7]. Во-первых, благодаря своему неселективному действию как на  $\beta_1$ -, так и на

$\beta_2$ -адренорецепторы, он оказывает наиболее выраженное антифибрилляторное действие, а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток при атеросклерозе. Во-вторых, карведилол наряду с блокадой  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов может тормозить активность  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов, чем уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, а следовательно, и постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) [6, 8]. По-видимому, именно благодаря своему сосудорасширяющему действию карведилол улучшает сократительную способность ЛЖ в большей степени, чем другие  $\beta$ -адреноблокаторы [9].

В отличие от обычных  $\beta$ -адреноблокаторов карведилол не ухудшает липидный спектр крови, защищает эндотелиальные клетки от повреждения окисленными липопротеидами, а также обладает антиоксидантным действием, которым объясняется его способность предупреждать реперфузионное повреждение миокарда, вызывать нейропротекцию и антиатерогенные эффекты [4]. Его характерными свойствами также являются: вазодилатация церебральных артерий, предотвращение вазоконстрикции системных и коронарных артерий в условиях стресса и во время курения, а также предупреждение развития толерантности к нитратам у пациентов с ХСН [11].

В итоге карведилол и его аналоги оказывают множество положительных эффектов у пациентов с ХСН:

- предотвращение гибели кардиомиоцитов;
- улучшение диастолического расслабления;
- уменьшение гипоксии и гипертрофии миокарда;
- сокращение размеров ЛЖ;
- восстановление чувствительности  $\beta$ -рецепторов и ответа на внешние стимулы;
- уменьшение ЧСС и электрической нестабильности кардиомиоцитов [3, 10].

Таким образом, вышеперечисленные свойства карведилола делают его препаратом первого ряда для длительного лечения и снижения темпов прогрессирования ХСН. Цель нашего исследования – проследить эффективность длительной терапии карведилолом у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

## Материал и методы

Обследовано 27 больных с различной степенью выраженности ХСН в возрасте 17–56 лет, получающих стандартный бикарбонатный диализ в режиме 3 раза в неделю. Время процедуры подбиралось индивидуально, целевой Kt/V считали не менее 1,2. Гемодиализ проводился на аппаратах INTEGRA и INNOVA (Hospal, Франция). Длительность заместительной почечной терапии составляла от 1 года до 10 лет.

Все пациенты более 6 мес. получали карведилол (акридиллол) в дозе 12,5–25 мг 2 раза в день. У 8 пациентов начальная доза препарата составляла 6,25 мг 2 раза в день в связи с гипотонией, обусловленной тяжелой

Таблица 1

**Динамика основных параметров гемодинамики на фоне терапии карведилолом**

Показатель	До приема	Через 2 мес.	Через 6 мес.
ФВ (n = 60–70)	56,81 ± 2,67	57,32 ± 2,95	63,47 ± 3,18
КДО (n = 100–140)	156,51 ± 16,55	154,77 ± 14,53	140,13 ± 12,68
КСО (n = 30–50)	59,27 ± 9,57	58,3 ± 8,45	51,86 ± 9,24

Таблица 2

**Динамика основных клинических симптомов ХСН на фоне терапии карведилолом**

Критерий	До приема	Через 6 мес.
Снижение толерантности к физической нагрузке	27	7
Ночные одышка и кашель	27	5
Тахикардия	21	3
Увеличение размеров печени	15	4

**Результаты и обсуждение**

Все 27 пациентов на момент начала терапии карведилолом имели клинические проявления ХСН различной степени тяжести. За время наблюдения никому из больных не были назначены новые (не принимаемые ими ранее) лекарственные препараты, обладающие кардиопротективным эффектом.

В процессе исследования из инструментально регистрируемого перечня параметров, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, основное внимание уделялось динамике фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), его конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объемов. Оценка ФВ, КСО и КДО проводилась до назначения препарата, через 2 и 6 мес. после начала его применения. Динамика и направленность изменения указанных параметров приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, снижение ФВ до начала терапии карведилолом наблюдалось у 100% пациентов. Повторное обследование через 2 мес. значимых изменений в контролируемых параметрах не выявило, в то время как отмечалась существенная положительная динамика всех трех показателей центральной гемодинамики спустя 6 мес. лечения карведилолом.

По данным нашего исследования ФВ возросла в среднем на 15%, достигнув нормальных цифр у 28% больных. Также прослежена четкая тенденция уменьшения степени дилатации ЛЖ. Отмечено снижение КСО и КДО на 12,5 и 11% соответственно.

Однако во время проведения исследования нас интересовали не только инструментально регистрируемые параметры, но также клиническая картина и качество жизни пациентов с терминальной стадией ХПН. Динамика оцениваемых нами критериев отражена в табл. 2.

Из приведенных в табл. 2 данных видно, что повышение толерантности к физической нагрузке отметили 75% пациентов, уменьшение размеров печени зафиксировано в 73%. Одышка и кашель, возникающие в горизонтальном положении, исчезли у 81,5% больных, тахикардия – у 85,7%. Безусловно, следует отметить, что частота случаев исчезновения тахикардии у данных пациентов обусловлена не только уменьшением степени сердечной недостаточности, но и непосредственным отрицательным хронотропным эффектом карведилола.

Таким образом, проведя комплексный анализ динамики оцениваемых критериев из табл. 1 и 2, мы выявили снижение функционального класса ХСН и улучшение качества жизни больных на фоне длительного приема карведилола в среднем на 30%, что соответствует данным рандомизированных исследований, проводимых в мире [6, 10, 11].

**Выводы**

1. Карведилол и другие комбинированные  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы являются препаратами первого ряда при лечении ХСН в диализной популяции больных.
2. Длительная терапия карведилолом позволяет значительно снизить выраженность проявлений ХСН.
3. Прием карведилола и его аналогов улучшает качество жизни пациентов с выраженной кардиоваскулярной патологией, получающих лечение гемодиализом.

**Литература**

1. *Мареев В.Ю.* Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца (сообщение 3). Кардиология 1995; 12: 4–12.
2. *Мареев В.Ю.* Новые достижения в оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1997; 12: 3–10.
3. *Мареев В.Ю.* Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время  $\beta$ -адреноблокаторов. Кардиология 1998; 12: 4–11.
4. *Сидоренко БА, Преображенский ДВ.* Бета-адреноблокаторы. М., 1996: 96.
5. *Сидоренко БА, Преображенский ДВ.* Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. 2-е изд. М., 2002: 299.
6. *Преображенский ДВ, Сидоренко БА.* Достижения в лечении сердечной недостаточности (по результатам многоцентровых исследований). М., 2000: 84.
7. *Bristow M, Port JD.*  $\beta$ -Adrenergic blockade in chronic heart failure. Scand Cardiovasc J 1998; 32 (Suppl. 47): 45–55.
8. *Bristow M.*  $\beta$ -Adrenergic blockade in chronic heart failure. Circulation 2000; 100: 558–560.
9. *Dunn C, Lea A, Wagstaff A.* Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. Drugs 1997; 54: 161–185.
10. *Packer M, Bristow MR, Cohn JN.* et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349–1355.
11. *Watanabe H, Kakibana M, Ohtsuka S.* et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of carvedilol on the prevention of nitrate tolerance in patients with chronic heart failure. JACC 1998; 32: 1194–1200.