

## **Влияние карведилола и орнитина на течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с алкогольной болезнью печени**

Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э, Томова А.В., Жуколенко Л.В., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Ложкина М.В. ГОУ ВПО МГМСУ

Распространенность клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) согласно первому Российскому исследованию ЭПОХА-ХСН составляет в среднем 5,5% [1, 5]. Однако внутри определенных популяционных групп ХСН выявляются специфические для нашей страны особенности. Установлено, что злоупотребление алкоголем способствует развитию артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), которые в 80% случаев являются причиной развития ХСН [1, 2, 4, 13]. Увеличение приема алкоголя наблюдается во всем мире [3], особенно в странах Европы, США и России. В России, по официальным данным, насчитывается более 10 млн. больных хроническим алкоголизмом. В исследованиях ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН была доказана негативная роль алкоголя в прогрессировании ХСН. Выявлено, что 63,9% пациентов с ХСН злоупотребляют алкоголем, среди больных ХСН III-IV функционального класса (ФК) их доля составляет 66,5%.

Печень наиболее подвержена действию алкоголя, так как именно в печени происходит окисление этанола. Образующийся при недостатке алкогольдегидрогеназы ацетальдегид приводит к развитию алкогольной болезни печени (АБП): стеатозу, хроническому алкогольному гепатиту и циррозу [6, 9].

Сочетание ИБС с ХСН и АБП является взаимоотношающимся и создает определенные трудности в терапии этих состояний. По современным представлениям липофильные бета-адреноблокаторы (БАБ) обладают доказанной эффективностью в отношении ХСН. Однако, по мнению ряда авторов, применение липофильных БАБ у больных с АБП может усугубить печеночную недостаточность и ухудшить прогноз [10, 11, 12, 14].

В настоящем исследовании оценивалась эффективность и безопасность карведилола (Акридиллол, АКРИХИН, РФ) и орнитина (Гепат-Мерц, Мерц Фарма ГмбХ и Ко, Германия) в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК (по NYHA) и АБП.

Карведилол - неселективный  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\alpha_1$  – адреноблокатор, оказывает выраженный сосудорасширяющий эффект, не имеет внутренней симпатомиметической активности и обладает умеренной липофильностью. Максимальная концентрация в плазме достигается через час и обычно пропорциональна принятым пероральным дозам. Биодоступность составляет 25-30%. Препарат связывается с белками плазмы на 98%. Период полувыведения составляет около шести часов. Карведилол метаболизируется, в основном, в результате окисления ароматического кольца, глюкоронизации и сульфирования. Деметилирование и гидроксилирование фенольного кольца приводит к появлению трех активных метаболитов с бета-блокирующим действием, оказывающих антиишемический, антипролиферативный и антиоксидантный эффекты.

На основании проведенных международных исследований (COMET, COPERNICUS) карведилол рекомендован как препарат основного ряда в лечении ХСН (Класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [1].

Орнитин состоит из двух аминокислот - L-орнитина и L-аспартата, контролирует гипераммониемию за счет связывания с аммонием. Препарат активирует ферменты: карбамилфосфатазу и орнитинкарбамилтрансферазу, участвует в синтезе мочевины. Орнитин стимулирует дезинтоксикационную функцию печени с обезвреживанием нейротоксинов и регулирует метаболизм в гепатоцитах, что приводит к исчезновению печеночной энцефалопатии и регрессу порто-кавальных коллатералей. Одно из важных свойств препарата связано с ингибированием катаболизма белка в мышцах, т.е. орнитин стимулирует синтез протеина в мышечных тканях и замедляет мышечную деградацию. Кроме того, препарат нормализует соотношение содержания аминокислот крови и оказывает антиоксидантный эффект [12, 15].

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность карведилола и орнитина в составе комплексной терапии (иАПФ, диуретики, сердечные гликозиды, нитраты по показаниям), оценить их влияние на качество жизни, показатели центральной гемодинамики, процессы ремоделирования левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ), показатели воспалительной активности энзимов в сыворотке крови у больных ИБС с ХСН II-III ФК и АБП.

Материал и методы: обследовано 95 пациентов в возрасте 45-75 лет (средний возраст  $58,2 \pm 1,2$  лет) с ХСН II-III ФК. Причиной развития ХСН у всех больных явилась ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. Для наблюдения отбирались больные с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45% по данным эхокардиографии.

Все больные подписали информированное согласие на проводимую терапию со строгим отказом от приема алкоголя.

Диагноз АБП ставился на основании результатов опросника CAGE, клинических проявлений, биохимических показателей, УЗИ признаков поражения печени, повышения титра IgA, заключения невролога.

В исследование не включались больные с инфарктом миокарда давностью менее 6 месяцев, острым коронарным синдромом, стойкой гипотонией (АД < 90/60 мм рт. ст.), синдромом слабости синусового узла, АВ-блокадой II-III степени, брадикардией (<50 уд./мин), клинически значимыми обструктивными заболеваниями легких.

АБП была диагностирована у 58 пациентов, из них у 39% (23 человека) диагностирован стеатоз, у 30,5% (18 человек) - хронический алкогольный гепатит (ХАГ), у 30,5% (17 человек) - цирроз печени (ЦП).

В условиях стационара достигалась стабилизация клинического состояния больных: прекращались приступы сердечной астмы, нарастание одышки, регистрировался стабильно положительный диурез и появлялась возможность для эффективной терапии регос.

Больные были распределены в 3 группы методом свободной выборки. Больные 1-ой группы (37 человек) с ИБС и ХСН, не имевшие признаков АБП, получали карведилол в дозе 12,5-50 мг в сутки (в среднем 32,8±4,7 мг/сутки) в дополнение к комплексной терапии, включавшей каптоприл (в средней дозе 25,8±1,5 мг/сутки), диуретики. Сердечные гликозиды (дигоксин - 0,25 мг/сутки) назначались 12 пациентам (32,4%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Пролонгированные нитраты (моночинкве 20-40 мг в сутки) получали 14 больных (37,8%) со стенокардией I-II-III ФК.

Больные 2-ой группы (32 человека), страдающие ИБС с ХСН и АБП, получали карведилол в дозе 6,25 - 37,5 мг/сутки (в среднем 25,4 ± 1,6 мг/сутки), орнитин в дозе 5 г гранулята 2 раза в сутки в течение 2-х недель, а затем 5 г/сутки – 4 месяца. Базисная терапия включала каптоприл (в средней дозе 22,6 ± 2,3 мг/сутки). Дигоксин (0,25мг/сут) применялся у 11 больных (34,3%) с мерцательной тахиаритмией, нитраты (моночинкве 20-40 мг) - у 9-ти больных (28%) со стенокардией I-II-III ФК.

Больные 3-ей (контрольной) группы (26 человек) ИБС с ХСН и АБП не получали карведилол. Проводилась базисная терапия каптоприлом (в средней дозе 32,2 ± 4,6 мг/сутки); дигоксин применялся у 8 (30%) больных с мерцательной аритмией, пролонгированные нитраты (моночинкве 20-40 мг/сутки) у 6

больных (20%) со стенокардией 11-III ФК. В качестве гепатопротектора был назначен гептрал в дозе 400 мг 2 р/сутки в течение 2 недель, а затем 400 мг/сутки - 4 месяца.

Основные клинические характеристики группы наблюдений представлены в табл. №1

**Таблица 1**

**Клиническая характеристика групп наблюдений**

<b>Показатель</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>	<b>3 группа</b>
Количество больных	37	32	26
- мужчины	26	25	21
- женщины	11	7	5
Средний возраст, лет	61,1±2,4	59,4±1,8	60,5±4,3
Средний ФК ХСН	2,4±0,1	2,6±0,3	2,64±0,12
Средний балл качества жизни (по MLHFQ)	56,4±2,3	55,8±4,1	58,1±3,6
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	296±34	302±28	294±42
<b>ФВ</b> ЛЖ, (%)	41,6±3,1	41,2±2,3	38,6±1,8
ТЦП	48,4±3,8	92.1±3,7	89,4±4,1

*ТЦП-тест с цифровой последовательностью*

Группы наблюдений исходно существенно не отличались по основным клиническим характеристикам, кроме ТЦП, что позволило сравнивать их в дальнейшем.

Назначение карведилола проводилось методом титрования с этапами не менее 2 недель под тщательным контролем клинического состояния больного, уровня АД, ЧСС, суточного диуреза, показателей трансаминаз. Подбиралась клинически эффективная доза препарата: у больных с АБП, с учетом нарушения метаболических процессов в печени, целевой считалась доза 25-37,5 мг/сутки, для остальных пациентов - 25-50 мг/сутки.

Период наблюдения составил 4 месяца. Оценивалась динамика следующих симптомов и показателей: одышки, сонливости, ритма сна, памяти, внимания, астенического синдрома, акроцианоза, набухания шейных вен, приступов сердечной астмы, застойных хрипов в легких, ЧД, ЧСС, АД, гепатомегалии, признаков портальной гипертензии, периферических отеков, веса тела, объема живота на уровне пупка, показателей трансаминаз, ЩФ, ГГТП, выраженности печеночной энцефалопатии. Для определения толерантности к физической нагрузке использовалась проба с 6-минутной ходьбой. Качество жизни больных оценивали с помощью опросника Миннесотского университета (MLHFQ). Тест на цифровую последовательность (ТЦП) использовали для определения степени выраженности печеночной энцефалопатии. Исследование параметров центральной гемодинамики осуществлялось методом ЭХОКГ на аппарате VOLUSON-730 Expert (США) по стандартной методике.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) и контроля АД

проводилось суточное мониторирование ЭКГ и АД с помощью портативного регистратора (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08с после точки j, продолжительностью не менее 1 минуты. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistika 6.0» (Statsoft, США).

Результаты исследования: лечение карведилолом и орнитином в комплексной терапии хорошо переносилось всеми пациентами в течение всего периода наблюдения. Отмены, отказов и побочных эффектов от приема препаратов не было.

Было отмечено, что ХСН у больных ИБС в сочетании с АБП протекает менее благоприятно, что приводит к замедлению нормализации клинических, гемодинамических, биохимических показателей и удлинению сроков госпитализации.

Во второй группе больных, получавших карведилол и орнитин, через 4 месяца отмечалось более выраженное улучшение клинического состояния больных; наблюдался более быстрый регресс клинических, гемодинамических и биохимических показателей ХСН и признаков поражения печени по сравнению с контрольной группой. Это выражалось в уменьшении одышки, отеков, асцита, явлений портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и печеночной энцефалопатии. В целом отмечено уменьшение сонливости, нормализация ритма сна, улучшение памяти, внимания, снижение астерикуса и размахистого тремора рук, астенического синдрома (у 85% больных 2-ой группы против 65% больных третьей группы).

Динамика изменений тяжести ХСН, толерантности к физической нагрузке (в пробе с 6-минутной ходьбой), средний балл качества жизни по MLHFQ представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

**Изменения основных показателей клинического состояния больных  
На фоне терапии (M±m)**

Показатель	1 группа (n=37)		2 группа (n=32)		3 группа (n=26)	
	Исходная	4 месяца	Исходная	4 месяца	Исходная	4 месяца
ФК ХСН (NYHA)	2,4±0,1	1,62±0,1*	2,6±0,3	2,1±0,1*	2,64±0,1	2,2±0,2*
Средний балл (по MLHFQ)	56,4±2,3	34,1±4,8*	55,8±4,1	38,1±4,3**	58,4±6,0	44,1±3,4
Проба с 6 минутной ходьбой (м)	296±34	448±41**	302±28	422±43*	294±42	380±36*
Тест на цифровую последовательность (с)	48,4±3,8	39,2±3,1*	92,1±3,7	41,3±4,5*	89,4±4,4	71±3,2*

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  -< Достоверность изменений относительно исходных значений

К концу срока наблюдения положительная динамика показателей ФК ХСН, качества жизни, толерантности к физической нагрузке отмечалась во всех группах, однако была более выраженной первых двух группах больных, получавших терапию карведилолом и орнитином.

Через 4 месяца по данным суточного мониторирования ЭКГ во всех группах наблюдения число эпизодов ББИМ и общая их длительность за сутки снизились в 1-ой группе на 39,8% и 44,2%, во 2-ой группе – на 40,1% и 45,2%, а в 3-ей группе – на 17,6% и 22,1% соответственно. Наиболее значимые изменения были отмечены в первой и второй группах больных, получавших карведилол.

Все больные с АБП, наблюдаемые нами в стационаре, страдали латентной печеночной энцефалопатией (ПЭ) I-II стадии. Для оценки степени выраженности ПЭ применялся тест на цифровую последовательность в начале и в конце срока наблюдения. Как видно из табл. 2 скорость выполнения ТЦП возросла во 2-ой группе в среднем на 50,8 сек. и стала сравнимой с показателями 1-ой группы пациентов без признаков АБП и ПЭ. В контрольной группе показатель вырос лишь на 20 сек., что указывает на обратимость печеночной энцефалопатии на фоне проводимой терапии карведилолом и орнитином.

Изменения основных показателей гемодинамики представлены в табл. 3.

**Таблица 3**

**Изменения показателей гемодинамики в группах наблюдения через 4 месяца лечения (M±m)**

Показатель	Группа 1 (n= 37)		Группа 2 (n=32)		Группа 3 (n=27)	
	Исходно	Через 4 месяца	Исходно	Через 4 месяца	Исходно	Через 4 месяца
ЧСС уд/мин	87,0±2,0	72,0±2,0*	92±3,0	74±4,2*	88±3,0	82±3,2
САД мм.рт.ст	131,0±3,0	115,5±1,4*	144,2±4,1	128±1,9*	139,3±3,0	135±2,1*
ДАД мм.рт.ст	83,0±1,9	73,0±1,2*	91,2±2,3	82±2,7*	90,8±2,6	83±2,9*
ФВ ЛЖ%	39,6±1,7	53,0±0,5**	41,2±2,3	52,6±1,8**	38,6±1,8	46,3±2,9*
ЛП	4,1±0,15	3,8±0,1	4,35±2,2	3,9±2,7	4,25±0,3	4,1±0,2
КДР см.	6,2±0,15	5,6±0,1	6,6±0,8	5,9±0,2	6,4±0,4	6,0±0,4
КСР см.	5,2±0,3	4,5±0,1	5,2±0,2	4,7±0,1	5,2±0,2	4,9±0,3
КДО мл.	229,2±12,5	184,3±10,1*	240,1±18,2	188±15,1*	230±16,3	202±12,1*
КСО мл.	156±10,4	103±8,2*	165±12,2	116±3,2*	158±12,4	122±9,3*
ПЖ см.	3,1±0,02	2,9±0,05	3,3±0,1	2,9±0,05	3,4±0,02	3,1±0,02
ИММЛЖ г/м <sup>2</sup>	122±3,2	107±6,4	136,4±8,6	117,1±10*	133,6±8,2	122,1±7,0
СДЛА, мм.рт.ст	21,0±0,5	18,1±1,1	24,2±0,9	18,5±1,3*	23,2±2,5	19,8±0,3
ОПСС, (дин*с/см5)	1348±76	1120±59*	1718±81	1340±80*	1790±74	1540±81
*-p<0,05, **	-p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных данных					

По данным ЭХОКГ у больных во всех трех группах исходно выявлялись выраженная систолическая дисфункция ЛЖ, проявления дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков и легочная гипертензия, более значимые у

больных с АБП.

Через 4 месяца во всех группах отмечалось уменьшение размеров желудочков, ИММ ЛЖ, повышение ФВ ЛЖ, уменьшение степени легочной гипертензии. Положительная динамика перечисленных показателей была более выражена в 1-ой и 2-ой группах, т.е. у больных без АБП и в группе больных с АБП, принимавших карведилол и орнитин.

Следует отметить, что во 2-ой группе получены достоверные положительные изменения центральной гемодинамики (ЦГД). Так, ФВ ЛЖ как интегральный показатель улучшения систолической функции, возросла на 28%, а в контрольной группе на 18% ( $p < 0,05$ ); среднее ДЛА снизилось на 25% и 14,5% ( $p < 0,05$ ), соответственно, что указывает на способность карведилола и орнитина при длительной терапии регрессировать портокавальные коллатерали с уменьшением явлений правожелудочковой недостаточности.

Таким образом, включение карведилола и орнитина в состав комплексной терапии ХСН у больных ИБС и АБП приводит к существенному уменьшению выраженности систолической дисфункции ЛЖ и препятствует прогрессированию процессов ремоделирования как левого, так и правого желудочков.

Динамика биохимических параметров изучалась на фоне проводимой терапии. В первой группе наблюдения к началу титрования карведилола средние значения АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП существенно не отличались от нормы. Изменения указанных параметров были более выраженными во 2-ой и 3-ей группах больных ХСН на фоне ИБС в сочетании с АБП.

Так, через 4 месяца во 2-ой группе показатели воспалительной активности энзимов: АСТ, АЛТ, ЩФ,  $\gamma$ -ГТП у больных стеатозом ( $n=13$ ) достоверно уменьшились на 86,2%, 69,6%, 68,3%, 55% соответственно ( $p < 0,05$ ), при хроническом алкогольном гепатите ( $n=9$ ) - уменьшились на 83,3%, 71%, 50%, 48,6% соответственно ( $p < 0,05$ ), при циррозе печени ( $n=10$ ) - снизились на 36%, 36%, 46%, 53% ( $p < 0,05$ ).

Отмечалась тенденция к увеличению содержания общего белка, что указывает на улучшение синтетической функции печени. В основной группе повысилась концентрация мочевины в пределах нормальных величин в среднем с  $5,2 \pm 0,9$  до  $7,2 \pm 1,2$  ммоль/л, что косвенно доказывает выведение аммиака через образование мочевины с помощью орнитина.

В контрольной группе у 10 больных был стеатоз, у 9 - ХГ, у 7 - цирроз печени. Динамика изучаемых энзимов в конце курса лечения была менее выраженной, чем в основной группе, по средним данным АСТ и АЛТ снизились на 24% и 18%, ЩФ - на 18%,  $\gamma$ -ГТП на 25%.

Таким образом, результаты полученных исследований указывают на выраженную клиническую эффективность карведилола и орнитина в виде улучшения показателей гемодинамики, качества жизни больных ИБС с ХСН и АБП и нормализации значений АСТ и АЛТ при стеатозе и ХГ. Динамика показателей ЩФ и  $\gamma$ -ГТП также была положительной, но их уровень не достиг нормальных значений. Отмечались положительные сдвиги в синтетической и дезинтоксикационной функций печени.

Выводы:

1. Применение карведилола и орнитина в комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК в сочетании с АБП является безопасным и эффективным методом лечения, улучшает клиническое состояние больных, качество жизни, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество и продолжительность эпизодов ББИМ, уменьшает явления печеночной энцефалопатии.
2. Включение карведилола в состав комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК в сочетании с АБП улучшает параметры центральной гемодинамики, замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования левого и правого желудочков, уменьшает выраженность легочной гипертензии.
3. Карведилол в составе терапии ХСН у больных ИБС в сочетании с АБП не ухудшает функционального состояния печени, а в комбинации с орнитином способствует существенному снижению воспалительной активности энзимов в сыворотке крови, положительно влияя на синтетическую и дезинтоксикационную функции печени.

## Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал «Сердечная недостаточность», 2007.т.8, №2. (под редакцией Мареева В.Ю., Агеева Ф.Т., Арутюнова Г.П. и др.)
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Журнал «Сердце» 2003. №2 с.58-62.
3. Shaper A., Wannamethee S. Alcohol intake and mortality in middle aged men with diagnosed coronary heart disease. Heart 2000; 83 (4); 394-399.
4. Жиров И.В. Алкоголь и сердечная недостаточность ч.1 Алкоголь как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Журнал «Сердечная недостаточность», 2004. - №5 с.252-255.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниэлян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) - ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. - 2003. - №3. - с.116-121.
6. Хазанов А.И. К вопросу об алкогольных поражениях печени // Рос.мед.вести. - 1998. - №1. - С.40-44.
7. Steefelhagen P. Interdisziplinäre gastroenterology // internist. - 1996. - Bd.37 (Suppl.7). - S. 754-758.
8. Шерлок Ш., Дули Джю Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: перевод с англ. / Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. - М.: Гэотар, Медицина, 1999. - 86с.
9. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. Журнал «Сердечная недостаточность», 2005. т.6 №1 с.28-32.
10. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. - 2000. - № 15-16. -С.622-626.

11. Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Евдокимова А.Г. и др. Карведилол в лечении больных ИБС с ХСН. Медицинская консультация-2000. №1 с. 20-24.
12. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. Библиотека РМЖ - 2001. т.3 №1 с.25-27.
13. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Акимова О.С, Кочетов А.Г. Хроническая сердечная недостаточность в реальной клинической практике. Журнал «Сердечная недостаточность», 2004. т.5 №1 с.9-12.
14. Carrao G, Rubbiati L, Bagnardi V. et al. Alcohol and Coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95 (10): 1505-1523
15. Reynolds N., Downies, Smithk, et.al. Treatment with L-ornithine-L-aspartate (LOLA) infusion muscle protein synthesis responsiveness to fudiry in patients with cirrosis. *J hepatol.* 1999; 30 s.I: abstract.