

УДК 616.12-008.46-053.9-08:615.225.2

В. Ю. ЖАРІНОВА, Л. А. БОДРЕЦЬКА, А. Ю. ГАЛЕЦКИЙ, І. А. САМОЦЬ

/ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна/

Вибір бета-блокаторів залежно від рівня фактора росту нервів у хворих похилого віку з коронарогенною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Резюме

Мета роботи – вивчення впливу β-АБ з альфа-блокувальним і антиоксидантним ефектом карведилолу і препарату з NO-синтезувальною функцією небівололу в порівнянні з селективним β-АБ без додаткових властивостей – бисопрололом, на морфофункціональний стан міокарда, тривалість ішемії, частоту порушень серцевого ритму, симпато-вагальний індекс та якість життя хворих похилого віку з коронарогенною ХСН зі зниженою ФВЛШ і різним рівнем ФРН.

Матеріали та методи. Було обстежено 72 пацієнти основної групи у віці 69,4±7,5 років з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруги, II–III ФК, СН II А–II Б ст. зі зниженою ФВЛШ. Контрольну групу склали 30 пацієнтів у віці 68,7±6,5 років з діагнозом ІХС: дифузний кардіосклероз, СН I ст. зі збереженою ФВЛШ. Залежно від рівня ФРН пацієнти були поділені на 2 групи: до 1 увійшли 26 пацієнтів з рівнем ФРН вищим, ніж у контрольній групі (ФРН 101,8±4,2 нг/мл); до 2 групи увійшли 46 пацієнтів, у яких рівень ФРН був різко знижений, порівняно з першою і контрольною групами – (ФРН 17,9±1,2 нг/мл). Кожна група методом випадкової вибірки була поділена на 2 підгрупи (А і Б). Пацієнти підгрупи 1А на додаток до основної терапії отримували небіволол, пацієнти підгрупи 2А – карведилол. Пацієнтам підгруп Б (1Б і 2Б) в якості дослідницького препарату був призначений бисопролол.

Результати. Доведено, що блокада β-АР сприяє стабілізації рівня ФРН у хворих на ІХС похилого віку, однак використання селективного β-АБ бисопрололу не приводить до відновлення рівня нейротрофіну у осіб зі значними відхиленнями рівня показника від контролю. Водночас, ефективність β-АБ з додатковими властивостями (карведилолу та небівололу), згідно з теоретичними передумовами, приводила до очікуваної стабілізації рівня ФРН та зниження рівня норадреналіну, суттєвого зменшення проявів патологічного ремоделювання лівих відділів серця. Поліпшення іннервації та зменшення патологічного ремоделювання міокарда сприяло зменшенню тривалості добової ішемії міокарда та кількості порушень серцевого ритму (шлуночкових та суправентрикулярних екстрасистол), про що свідчать дані добового моніторингу ЕКГ.

Висновки. Рівень ФРН є чутливим показником для диференційованого вибору бета-адреноблокатора у хворих на ІХС з ХСН та зниженою ФВЛШ. Згідно з отриманими результатами, хворим з рівнем ФРН <20 нг/мл в якості препарату вибору може бути рекомендований карведилол, пацієнтам з рівнем ФРН >100 нг/мл – небіволол.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, норадреналін, фактор росту нервів, бета-блокатор, локальна іннервація міокарда

Пошук нових маркерів для оптимізації та індивідуалізації вибору терапії хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) є актуальним завданням сучасної кардіології. В цьому контексті великого значення набувають новітні дані відносно діагностичної та прогностичної значущості фактора росту нервів (ФРН), як маркера стану локальної симпатичної іннервації міокарда [4, 14–19]. На сьогодні відомо, що ФРН є основним регулятором щільності міокардальних симпатичних нейронів, функціонування якого тісно пов'язане з рівнем тканинного норадреналіну і функціональним станом бета₁-адренорецепторів (β₁-АР) [12, 13, 16]. Саме локальна іннервація, що визначається станом означених показників, здійснює процеси регуляції життєдіяльності серцевого м'яза і визначає міру і швидкість морфофункціональних змін міокарда при патологічному процесі [5, 20, 21].

Згідно з літературними даними, рівень ФРН має доведене прогностичне значення для оцінки ризику розвитку ранніх несприят-

ливих подій у хворих з ішемічною кардіоміопатією. Результати досліджень свідчать, що в пізній період хронічної серцевої недостатності тканинні запаси цього нейротрофіну можуть виснажуватися, що є проявом десенситизації міокарда і причиною швидкого розвитку і прогресування ХСН [7, 10, 11].

Водночас, підвищення рівня ФРН у плазмі крові корелює з появою надмірної кількості симпатичних волокон у міокарді, що призводить до негомогенності іннервації міокарда і створює передумови для розвитку шлуночкових порушень серцевого ритму [1, 2, 9]. Враховуючи це, регулювання рівня фактора росту нервів і пошук можливих медикаментозних способів впливу на цей показник може мати важливе значення для лікування даної патології.

На сьогодні відомо декілька способів впливу на ФРН, а саме: підвищенню рівня нейротрофіну сприяє збільшення скоротливої здатності міокарда, блокада альфа-адренорецепторів, підви-

щення рівня ендотеліну-1; інгібування прозапальних цитокінів і вільнорадикального окиснення [3, 8].

Відповідно, до терапевтичних можливостей підвищення ФРН у пацієнтів з серцевою недостатністю при ІХС можна віднести блокування альфа₁-адренорецепторів, зниження активності перекисного окиснення ліпідів у міокарді. До терапевтичних можливостей зниження рівня ФРН можна віднести зменшення рівня ендотеліну-1 і вираженості локальних реакцій запального характеру [6, 17].

Оскільки основним класом препаратів для зменшення патологічного впливу симпато-адреналової системи на міокард є бета-адреноблокатори (β-АБ), з рекомендованих для лікування хворих на ХСН представників цього класу для пацієнтів з низьким рівнем ФРН існують теоретичні передумови для вибору β-АБ з доведеним альфа-блокувальним і протіоксидантним ефектом, до яких належить карведилол. Для пацієнтів з високим рівнем ФРН препаратом вибору може бути β-АБ з ендотеліопротекторними властивостями – небіволол [3, 6].

Мета дослідження – вивчення впливу β-АБ з альфа-блокуючим і антиоксидантним ефектом карведилолу і препарату з NO-синтезувальною функцією небівололу у порівнянні з селективним β-АБ без додаткових властивостей – біспрололом на морфофункціональний стан міокарда, тривалість ішемії, частоту порушень серцевого ритму, симпато-вагальний індекс та якість життя хворих похилого віку з коронарогенною ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і різним рівнем ФРН.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 72 пацієнти основної групи у віці 69,4±7,5 років з діагнозом ІХС, стабільна стенокардія напружи, II – III ФК, СН II А – II Б ст. зі зниженою ФВЛШ. Усіх пацієнтів тривалий час спостерігали в кардіологічному відділенні ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ».

Контрольну групу склали 30 пацієнтів у віці 68,7±6,5 років з діагнозом ІХС, дифузний кардіосклероз, СН I ст. зі збереженою ФВЛШ.

Пацієнти основної групи отримували стандартну терапію згідно з рекомендаціями щодо лікування ХСН (2014), включаючи інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або блокатор рецепторів ангіотензину II, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Залежно від рівня ФРН пацієнти були поділені на 2 групи. До 1 групи увійшли 26 пацієнтів, у яких рівень ФРН був вищим, порівняно з контрольною групою (ФРН 101,8±4,2 нг/мл).

До 2 групи увійшли 46 пацієнтів, у яких рівень ФРН був різко зниженим, порівняно з першою і контрольною групами (ФРН 17,9±1,2 нг/мл).

З метою вивчення ефективності β-АБ у хворих з різним рівнем ФРН, кожна група методом випадкової вибірки була поділена на 2 підгрупи (А і Б). Пацієнти групи 1А на додаток до основної терапії отримували небіволол, пацієнти підгрупи 2А – карведилол. Пацієнтам підгруп Б (1Б і 2Б) до основної терапії було додано біспролол.

β-АБ призначали методом титрування дози до такої, що максимально переносилась: середня добова доза карведилолу в групах складала 23±2,5 мг; небівололу – 9,5±1,5 мг; середня добова доза біспрололу в групах становила 7,5±1,5 мг. Тривалість спостереження пацієнтів після основного обстеження складала 6 місяців.

Усім пацієнтам на етапі первинного обстеження та після 6-місячного спостереження проводили електрокардіографію в 12 відведеннях у стані спокою, добове холтеровське моніторування

ЕКГ на апараті «DC-03250B» фірми «Солвейг», двовимірну ехокардіографію на апараті «SSA – 660a» фірми «Toshiba», а також визначали рівень фактора росту нервів методом імуноферментного аналізу в зразках сироватки крові з використанням імуноферментних наборів (Human Beta – NGF ELISA Kit). Оцінку клінічного стану проводили за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою і Міннесотського опитувальника якості життя. Статистична обробка даних була проведена з використанням програми Statistica-8,0

Результати та їх обговорення

Отримані результати свідчать про те, що блокада β-АР сприяє стабілізації рівня ФРН у хворих з ІХС похилого віку, однак використання селективного β-АБ біспрололу не приводить до відновлення рівня нейротрофіну у осіб зі значними відхиленнями рівня цього показника від контролю.

Водночас, використання β-АБ з додатковими властивостями (карведилолу та небівололу), згідно з теоретичними передумовами, приводило до очікуваної стабілізації рівня ФРН у межах показника групи контролю (табл. 1, рис. 1).

Одноразом з відновленням рівня ФРН при застосуванні β-АБ спостерігали зниження рівня норадреналіну (НА), що свідчить не лише про локальний, а й про системний вплив бета-адреноблокади на рівень активності симпатоадреналової системи у хворих на ІХС та ХСН (табл. 2, рис. 2).

Нормалізація рівня ФРН та зменшення патологічного впливу катехоламінів та міокард приводили до суттєвого зменшення

Таблиця 1. Рівень ФРН у групах обстеження після терапії β-АБ

Показник	Контроль	Група I		Група II	
		А	Б	А	Б
ФРН, нг/мл	56,3	49,1±3,9	91,3±4,2*	49,7±2,1	39,8±2,3*

Примітка. $p < 0,05$ при порівнянні в групах.

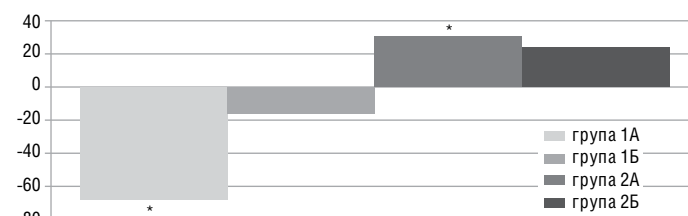


Рис. 1. Динаміка рівня ФРН під впливом терапії β-АБ

Таблиця 2. Рівень норадреналіну в групах обстеження після терапії β-АБ

Показник	Контроль	Група I		Група II	
		А	Б	А	Б
НА, нг/мл	567	1085,4±22,1	880,5±36,4*	896,7±21,2	841,6±34,3*

Примітки: 1. НА – норадреналін; 2. $p < 0,05$ при порівнянні в підгрупах А і Б.

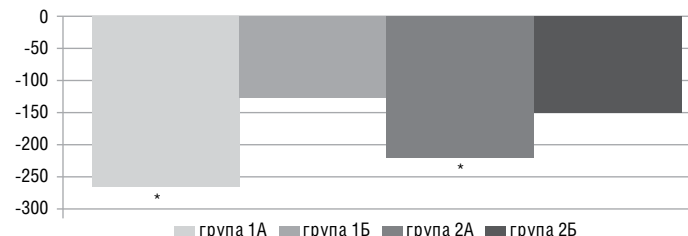


Рис. 2. Динаміка рівня НА під впливом терапії бета-адреноблокаторами. Примітка. $p < 0,05$ при порівнянні в підгрупах А і Б

проявів патологічного ремоделювання лівих відділів серця під впливом карведилолу та небівололу. На фоні терапії препаратами спостерігали зменшення розмірів лівого передсердя та лівого шлуночка, зменшення товщини стінок лівого шлуночка, вірогідне збільшення ФВЛШ. Динаміка рівня означених показників була вірогідно більша, ніж у групі, в якій був застосований бісопролол, що може бути пояснено необхідністю водночас з бета-адреноблокадою, впливу на додаткові механізми регулювання рівня ФРН (альфа-адреноблокада для карведилолу та зниження рівня ендотеліну-1 для небівололу) (табл. 3). На користь даного висновку свідчать результати отриманих раніше даних, згідно з якими у пацієнтів з несуттєвими відхиленнями рівня ФРН від показників контролю ефективність бісопрололу не відрізнялась від ефективності альтернативних використаних β-АБ [3].

Нормалізація рівня ФРН та зниження рівня норадреналіну сприяли стабілізації симпто-вагального індексу – зниженню в групі з попередньо високим рівнем ФРН та збільшенню в групі з проявами десенситизації міокарда (рис. 3). Ймовірним поясненням даного феномену може бути покращання локальної іннервації міокарда та відновлення чутливості рецепторного апарату міокарда до впливу гуморальних чинників. Останнє узгоджується з даними літератури відносно діагностичного та прогностичного значення показників кардіоритмограми, зокрема симпто-вагального індексу, в прогнозуванні перебігу ІХС та ХСН.

Поліпшення іннервації та зменшення патологічного ремоделювання міокарда сприяло зменшенню тривалості добової ішемії міокарда та кількості порушень серцевого ритму (шлуночкових та суправентрикулярних екстрасистол) за даними добового моніторингу ЕКГ (табл. 4).

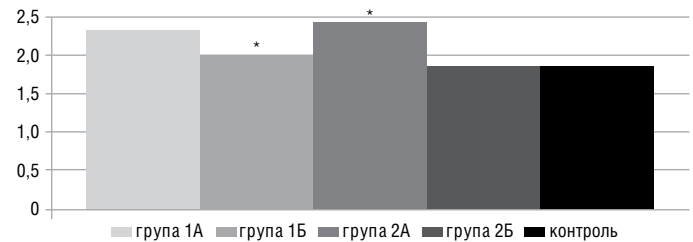


Рис. 3. Динаміка рівня симпто-вагального індексу (LF/HF) під впливом терапії β-АБ

Вочевидь, комплексний позитивний вплив обраної терапії сприяв покращанню клінічного стану включених у дослідження хворих. При оцінці якості життя за Міннесотським опитувальником та тесту з 6-хвилинною ходьбою, у пацієнтів з ХСН та зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка було визначено зменшення балів, що відображали наявність симптомів серцевої недостатності, та збільшення дистанції, що проходили пацієнти за 6 хвилин (табл. 5).

Отримані дані свідчать, що рівень ФРН є чутливим показником для диференційованого вибору бета-адреноблокатора у хворих на ІХС з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Згідно з отриманими результатами, хворим з рівнем ФРН <20 нг/мл в якості препарату вибору може бути рекомендований карведилол, пацієнтам з рівнем ФРН >100 нг/мл – небіволол.

Висновки

Застосування β-АБ у хворих похилого віку з коронарогенною ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка сприяє стабілізації рівня ФРН, однак не приводить до нормалізації показника.

Таблиця 3. Показники морфо-функціонального стану міокарда в групах обстеження під впливом терапії β-АБ.

Показник	Контроль		Група I А (небіволол)		Група I Б (бісопролол)		Група II А (карведилол)		Група II Б (бісопролол)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Діаметр ЛП, см	3,88±0,27	3,83±0,18	4,43±0,27	4,11±0,13*	4,48±0,14	4,41±0,29	4,89±0,31	4,28±0,22#	4,75±0,17	4,78±0,27
КСІ, мл/м ²	17,9±3,3	17,3±4,1	27,8±5,7	22,4±3,4*	25,9±4,4	24,7±3,2	45,8±7,2	26,6±5,4#	41,7±4,9	30,3±4,1
КДІ, мл/м ²	46,3±5,4	44,5±4,6	68,4±5,3	49,2±4,8*	59,9±3,6	53,3±5,7	73,7±8,4	51,2±6,1#	61,5±7,1	58,3±7,3
ФВЛШ, %	59,3±4,1	61,6±3,1	48,7±2,5	56,3±3,1*	49,3±2,1	51,3±3,3	36,3±4,8	48,6±3,9#	35,7±4,4	38,7±3,4
iММЛШ, г/м ²	97,8±14,5	94,1±15,8	122,8±17,3	104,3±9,2*	119,9±17,5	114,3±11,2	166,8±14,3	121,7±19,4#	155,1±17,4	150,4±15,8
s/, см/с	7,6±0,3	7,8±0,2	6,1±0,3	7,0±0,3*	6,4±0,2	6,5±0,3	5,2±0,3	6,5±0,2#	5,0±0,2	5,4±0,1
e/, см/с	6,3±0,2	6,1±0,2	5,3±0,4	5,7±0,2	5,7±0,2	5,5±0,2	4,2±0,5	6,0±0,6	5,3±0,2	5,5±0,2
a/, см/с	12,1±0,4	11,8±0,6	10,7±0,5	13,1±0,5	12,7±0,4	11,5±0,5	9,8±0,3	12,4±0,3	10,7±0,6	9,1±0,3
E/e/	7,5±0,3	7,0±0,4	14,2±0,7	9,1±0,3*	12,4±0,6	10,3±0,4	16,8±0,7	10,4±0,4#	15,3±0,5	13,8±0,7

Примітка: *, # – p<0,05 при порівнянні в групах після лікування.

Таблиця 4. Добова тривалість ішемії міокарда та частота шлуночкової та суправентрикулярної екстрасистолії в групах обстеження під впливом терапії β-АБ.

Показник	Контроль		Група I А (небіволол)		Група I Б (бісопролол)		Група II А (карведилол)		Група II Б (бісопролол)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Добова ішемія, хв	2,5±0,2	2,2±0,1	12,7±1,1	4,8±0,3*	14,5±0,9	10,8±0,3	10,3±0,6	3,5±0,3#	10,7±0,7	8,9±0,7
СВЕ/год	12,4±2,2	11,3±2,1	123,7±8,4	11,4±0,4*	95,7±12,4	74,1±16,1	117,2±5,1	9,6±0,2#	111,7±18,1	90,8±11,3
ШЕ/год	3,7±0,2	3,3±0,6	41,6±2,1	12,1±0,3*	49,2±3,8	40,4±7,7	63,5±3,2	7,4±0,5#	60,3±11,8	55,5±8,2

Примітки: 1. СВЕ – суправентрикулярні екстрасистолі; ШЕ – шлуночкові екстрасистолі; 2. *, # – p<0,05 при порівнянні в групах після лікування.

Таблиця 5. Показники якості життя обстежених хворих на фоні терапії β-АБ

Показник	Контроль		Група I А(небіволол)		Група I Б (біспролол)		Група II А(карведилол)		Група II Б(біспролол)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
6-хвилинна ходьба/м	256,7±9,4	367,3±14,1	191,6±11,7	257,2±13,8	187,4±9,3	198,5±7,4	186,4±7,3	252,2±8,4	177,7±12,8	209,4±7,8
Міннесотський Опитувальник / бал	55,3±4,6	56,1±4,1	69,4±6,4	58,2±4,1	65,3±7,1	64,3±6,2	68,5±8,4	56,2±3,2	69,7±8,7	55,8±10,2

Примітка: *, # – p<0,05 при порівнянні в групах після лікування.

З метою відновлення рівня ФРН до меж контролю необхідне застосування β-АБ з додатковими властивостями: хворим з рівнем ФРН <20 нм/мл в якості препарату вибору може бути рекомендований карведилол, пацієнтам з рівнем ФРН >100 нг/мл – небіволол.

Нормалізація рівня ФРН сприяє зменшенню патологічного ремоделювання лівого шлуночка, зменшенню тривалості добової ішемії міокарда, частоти порушень серцевого ритму.

Покращення локальної іннервації міокарда (показником якої є ФРН) приводить до відновлення діагностичної цінності показників кардіоритмографії, зокрема симпато-вагального індексу.

Клінічним наслідком позитивного впливу на рівень ФРН є поліпшення якості життя хворих похилого віку з коронарогенною ХСН та зниженою ФВЛШ.

Список використаної літератури

1. Бокерия Л. А. Механизмы нарушений ритма сердца / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Л. А. Глушко // *Анналы аритмологии*. – 2010. – № 3 (7). – С. 69–79.
2. Лишнева В. Ю. Желудочковые аритмии при ишемической болезни сердца – алгоритм ведения пациентов / В. Ю. Лишнева // *Практическая ангиология*. – 2012. – № 1/2 (51). – С. 21–25.
3. Шушляпин О. И. Влияние бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на дисфункцию левого желудочка и его ремоделирование / О. И. Шушляпин, Н. Г. Рындина, А. Ю. Титова // *Новости медицины и фармации*. – 2013. – № 475. – С. 24–27.
4. Abe T. Protective role of nerve growth factor against posts ischemic dysfunction of sympathetic coronary innervation / T. Abe, D. A. Morgan, D. D. Gutterman // *Circulation*. – 1997. – 95. – P. 213–220.
5. Ahmed I. Adrenergic function restoration in the transplanted heart: a role for neural crest-derived cells / I. Ahmed, T. Richard, Lee Mahmoud // *Cardiovasc Res*. – 2016. – № 109 (3). – P. 348–349.
6. Anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure / S. Aso, Y. Yazaki, H. Kasai [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2009. – Vol. 131, No. 2. – P. 240–245.
7. Intercellular communication lessons in heart failure / Bang Claudia, Antoniades Charalambos, S. Alexios [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2015. – № 17 (11). – P. 1091–1103.
8. Beatrice Bornhail. Diagnostic and therapeutic aspects of β₁-adrenergic receptor autoantibodies in human heart disease/ [D. Roggenbuck, R. Jahns, F. Boege] // *Autoimmunity Reviews*. – 2014 – Vol. 2 – P. 954–960.
9. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia / J. M. Cao, M. C. Fishbein, J. B. Han [et al.] // *Circulation* 2000. – № 101. – P. 1960–1969.
10. Cardiovascular actions of neurotrophins / A. Caporali, G. B. Sala-Newby, M. Meloni [et al.] // *Physiol. Rev*. – 2009. – № 89 (1). – P. 279–308.
11. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death / P. S. Chen, L. S. Chen, J. M. Cao [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2001. – № 50. – P. 409–416.
12. Differential expression of cardiac neurotrophic factors and sympathetic nerve ending abnormalities within the failing heart / M. M. Kreusser, S. J. Buss, J. Krebs [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol*. – 2008. – № 44. – P. 380–387.
13. NGF and heart: Is there a role in heart disease? / S. I. Govoni, T. Pascale, M. Amadio [et al.] // *Pharmacol Res*. – 2011. – № 63 (4). – P. 266–277.
14. Identification of the pro-survival activity of nerve growth factor on cardiac myocytes / A. Caporali, G. B. Sala-Newby, M. Meloni [et al.] // *Cell Death Differ*. – 2008. – № 15. – P. 299–311.
15. Kawamoto K. Nerve growth factor and wound healing / K. Kawamoto, H. Matsuda // *Prog Brain Res*. – 2004. – 146. – P. 369–384.
16. Cardiac sympathetic rejuvenation: a link between nerve function and cardiac hypertrophy / K. M. Kimura, M. Ieda, H. Kanazawa [et al.] // *Circ Res*. – 2007. – № 100. – P. 1755–1764.
17. Laflamme M. A. Heart regeneration / M. A. Laflamme, C. E. Murry // *Nature*. – 2011. – № 473. – P. 326–335.
18. Nerve Growth Factor Promotes Cardiac Repair following Myocardial Infarction / M. Meloni, A. Caporali, G. Graiani [et al.] // *Circ Res*. – 2010. – № 106. – P. 1275–1284.
19. NGF and heart: Is there a role in heart disease? / S. Govoni, A. Pascale, M. Amadio [et al.] // *Pharmacol Res*. – 2011. – № 63. – P. 266–277.
20. Norepinephrine-induced nerve growth factor depletion causes cardiac sympathetic denervation in severe heart failure / K. Kimura, H. Kanazawa, M. Ieda [et al.] // *Auton Neurosci*. – 2010. – № 156. – P. 27–35.
21. Novel approaches to the post-myocardial infarction/heart failure neural remodeling / E. D'Elia, A. Pascale, N. Marchesi [et al.] // *Heart Fail. Rev*. – 2014. – № 19 (5). – P. 611–619.

Резюме

Выбор бета-блокаторов в зависимости от уровня фактора роста нервов у больных пожилого возраста с коронарогенной сердечной недостаточностью и со сниженной фракцией выброса левого желудочка

В. Ю. Жаринова, Л. А. Бодрецкая, А. Ю. Галецкий, И. А. Самоць

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина

Цель работы – изучение влияния β-АБ с альфа-блокирующим и антиоксидантным эффектом карведилола и препарата с NO-синтезирующей функцией небиволаола по сравнению с селективным β-АБ без дополнительных свойств – биспрололом, на морфофункциональное состояние миокарда, продолжительность ишемии, частоту нарушений сердечного ритма, симпато-вагальный индекс и качество жизни больных пожилого возраста с коронарогенной ХСН с ФВЛЖ и различным уровнем ФРН.

Материалы и методы. Было обследовано 72 пациента основной группы в возрасте 69,4±7,5 лет с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения, II – III ФК, СН II А – II Б ст. со сниженной ФВЛЖ. Контрольная группа – 30 пациентов в возрасте 68,7±6,5 лет с диагнозом ИБС: диффузный кардиосклероз, СН I в. с сохраненной ФВЛЖ. В зависимости от уровня ФРН пациенты были поделены на 2 группы: в 1 группу вошли 26 пациентов с уровнем ФРН выше контрольной группы (ФРН 101,8±4,2 нг/мл); во 2 группу вошли 46 пациентов, у которых уровень ФРН был резко снижен, по сравнению с первой и контрольной группами (ФРН 17,9±1,2 нг/мл). Каждая группа методом случайной выборки была поделена на 2 подгруппы (А и Б). Пациенты подгруппы 1А в дополнение к основной терапии получали небиволол, пациенты подгруппы 2А – карведилол. Пациентам подгруппы Б (1Б и 2Б) в качестве исследовательского препарата был назначен биспролол.

Результаты. Доказано, что блокада β-АР способствует стабилизации уровня ФРН у больных ИБС пожилого возраста, однако использование селективного β-АБ биспролола не ведет к восстановлению уровня нейротрофина у лиц со значительными отклонениями уровня показателя от контроля. В то же время, эффективность β-АБ с дополнительными свойствами (карведилола и небиволаола), согласно теоретическим предположениям, приводила к

ожидаемой стабилизации уровня ФРН и снижению уровня норадреналина, существенному уменьшению проявлений патологического ремоделирования левых отделов сердца. Улучшение иннервации и уменьшение патологического ремоделирования миокарда способствовало уменьшению продолжительности суточной ишемии миокарда и количества нарушений сердечного ритма (желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол), по данным суточного мониторинга ЭКГ.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что уровень ФРН является чувствительным показателем для дифференцированного выбора бета-адреноблокатора у больных ИБС с ХСН и сниженной ФВЛЖ. Согласно полученным результатам, больным с уровнем ФРН <20 нм/мл в качестве препарата выбора может быть рекомендован карведилол, пациентам с уровнем ФРН >100 нг/мл – небиволол.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, норадреналин, фактор роста нервов, бета-адреноблокаторы, локальная иннервация миокарда

Summary

Selection of beta-blockers, depending on the level of nerve growth factor (NGF) in elderly patients coronary heart failure for reduced left ventricular ejection fraction

V. Yu. Zharinova, L. A. Bodretska, A. Yu. Galetsky, I. A. Samots

Chebotarev State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

The purpose of the study was to study the effect of β -AB with alpha-blocking and antioxidant effects of carvedilol and a drug with NO-synthesizing function of nebivolol in comparison with selective β -AB without additional properties – bisoprolol on the morpho-functional state of the myocardium, duration of ischemia, frequency of cardiac rhythm disturbances, sympathetic weighing index and quality of life of elderly patients with coronary heart disease (CHD) with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and different levels of NGF.

Materials and methods. 72 patients of the main group at the age of $69,4 \pm 7,5$ years with a diagnosis of CHD were examined: stable angina pectoris, II – III Grade, HF II A – II B. with reduced LVEF. Control group – 30 patients at the age of $68,7 \pm 6,5$ years with a diagnosis of CHD: diffuse cardiosclerosis, HF I with preserved LVEF. Depending on the level of NGF, patients were divided into 2 groups: to 1-26 patients with a level of NGF greater than the control group (NGF $101,8 \pm 4,2$ ng/ml). Up to 2 groups consisted of 46 patients whose level of NGF was sharply reduced compared to the first and control groups (NGF $17,9 \pm 1,2$ ng/ml). Each random sample group was divided into 2 subgroups (A and B). Patients in group 1A in addition to basic therapy received nebivolol, patients in the subgroup 2A-carvedilol. Patients in subgroups B (1B and 2B) were assigned bisoprolol as a research drug.

Results. It has been shown that the α -AR blockade promotes stabilization of the NGF in patients with advanced IHD, but the use of selective β -AB bisoprolol does not restore the level of neurotrophin in individuals with significant deviations in the level of the indicator of control. At the same time, the efficacy of β -AB with additional properties (carvedilol and nebivolol), according to the theoretical preconditions, resulted in the expected stabilization of the level of NGF and reduction of norepinephrine levels and a significant reduction in the manifestations of pathological remodeling of the left heart. Improvement of innervation and reduction of pathological myocardial remodeling helped to reduce the duration of myocardial ischemia and the number of cardiac arrhythmias (ventricular and supraventricular extrasystoles), according to daily ECG monitoring.

Conclusions. The obtained data indicate that the level of NGF is a sensitive indicator for a differentiated choice of beta-blockers in patients with CHD with HF and a reduced LVEF. According to the results, carvedilol may be recommended as a drug of choice for patients with an NGF below 20 ng/ml; patients with a level of NGF greater than 100 ng/ml – nebivolol.

Key words: chronic heart failure, norepinephrine, nerve growth factor, beta blocker, local innervation of the myocardium