

Особенности патогенеза и лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии

М.А. Гуревич

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского.
Москва, Россия.

Pathogenesis and treatment of heart failure in dilated cardiomyopathy

M.A. Gurevich.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Moscow, Russia. (Lecture).

Несомненную актуальность имеют различные аспекты некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ). По многолетним клиническим наблюдениям автора на их долю приходится около 8–10% всех заболеваний системы кровообращения.

Прогноз больных НЗМ часто определяют прогрессирующие нарушения гемодинамики, тяжелые расстройства ритма и проводимости. Среди форм НЗМ, наиболее подверженных развитию сердечной недостаточности (СН), прежде всего, следует отметить дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) и диффузные миокардиты (ДМ). Именно эти заболевания характеризуются нарастанием дилатации полостей сердца, миокардиодистрофией, синдромом малого сердечного выброса, нарушениями ритма, что приводит к развитию СН, резистентной в отношении медикаментозной терапии.

Перспективное клинико-патологоанатомическое исследование, выполненное Rakar S, et al. 1997 в США, позволило оценить заболеваемость ДКМП в 6,95 случаев на 100 тыс. населения в год.

В России систематизированные исследования по эпидемиологии ДКМП не проводились. По-видимому, несколько завышенные показатели (без учета критериев ВОЗ) приводит В.Д. Розенберг 1988 по патологоанатомическим материалам г. Евпатории — 40 случаев ДКМП на 5 тыс. аутопсий.

При ДКМП имеют место два варианта заболевания: один, вероятно, связанный с перенесенным, нередко латентным, миокардитом хронического течения; другой, истинно идиопатический, этиология которого неизвестна (по представлению Goodwin JF 1982). Строго говоря, как раз эта форма

соответствует идиопатической ДКМП. ДКМП рассматривается в настоящее время в основном с позиций вирусно-иммунологической и генетической концепций. Обращают на себя внимание следующие возможные ситуации: после поражения сердца вирус исчезает, запустив аутоиммунный процесс, приводящий к заболеванию; у больных с уже имеющимся аутоиммунным дефицитом проявляется действие вируса, преимущественно Коксаки В₃₋₄.

Причиной СН при ДКМП служит поражение сердечной мышцы, характеризующееся первичным нарушением ее метаболизма и сократительной функции. В развитии декомпенсации при ДКМП важное значение придают аутоиммунным и генетическим нарушениям.

Семейная ДКМП, передаваемая по наследству, наблюдается в 20–30% случаев (Oregon D, et al. 1996). Это было установлено в специальных исследованиях членов семей пробандов с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ); при обычном опросе частота семейной ДКМП составляет ~7%. В большинстве случаев наследование носит аутосомно-доминантный характер; идентифицированы 5 различных генетических локусов, содержащих гены, ответственные за возникновение болезни (Bachinski L, et al. 1998). Однако оно также может быть аутосомно-рецессивным и быть сцепленным с полом и связанным с митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК).

При хронической СН (ХСН) в пораженном миокарде происходят изменения в экспрессии генов: они затрагивают kontraktilные белки или их регулирующие элементы; механизмы, обеспечивающие соединение процессов возбуждения-сокращения; β -адренергические пути проведения; процессы, приводящие

к дефициту энергетических механизмов. Нарушение насосной функции сердца при ДКМП может быть обусловлено уменьшением количества кардиомиоцитов (некроз и апоптоз).

ДКМП занимает существенное место — от 15% до 36% согласно исследованиям CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) и CIBIS-1 (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), сразу вслед за известными «глобальными» заболеваниями — ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), приводящими к развитию СН.

Механизмы, лежащие в основе СН, достаточно универсальны и характерны для поражения сердца при многих заболеваниях, протекающих с синдромом ХСН.

Однако, в плане патогенеза, клинической картины и терапевтических воздействий, следует учитывать определенные особенности СН при неишемических, преимущественно миокардиальных, заболеваниях — ДКМП, ДМ и др. Естественно, что при этих заболеваниях существенная роль в патогенезе ХСН принадлежит длительной, чрезмерной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

В этой связи вновь следует отметить некоторые факторы: активность нейрогормональных систем — симпатoadреналовой (САС), эндотелина и др., играющих важную роль в развитии апоптоза и некроза, клеточного роста и ремоделирования; сосудистые и почечные эффекты, выражающиеся в системной вазоконстрикции с увеличением нагрузки на миокард, увеличении задержки натрия и воды с отечным синдромом; повреждающее, токсическое действие ангиотензина II (АП) на кардиомиоциты с их дисфункцией и некрозом, способствующее гипертрофии, развитию фиброза и др.

Однако, при НЗМ в патогенезе формирования и прогрессирования ХСН важную, а возможно определяющую, роль играет иммуновоспалительная активность.

В настоящее время особое значение в развитии и прогрессировании СН уделяется «провоспалительным» цитокинам, в первую очередь фактору некроза опухоли (ФНО-α) (Lange LG, et al. 1994, Azzawi M, et al. 1999 и др.).

Патологическое действие ФНО-α связано с его локальной экспрессией в миокарде, что было обнаружено в острой и хронической стадиях экспериментального вирусного миокардита.

Увеличение сывороточного уровня ФНО-α наблюдается при септическом и вирусном миокардите, СН, связанной с ДКМП, причем отмечается его определенная корреляция с функциональным классом (ФК) СН (Blum A, et al. 1998 и др.).

Несколько компонентов иммунной системы участвуют в патогенезе ХСН: провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, аутоантитела, оксид азота (NO), эндотелин-1 и др.

Провоспалительные цитокины являются, веро-

ятно, наиболее важным классом биологически активных веществ, обладающих иммунным и воспалительным действием при СН. К основным провоспалительным цитокинам относятся — ФНО-α, интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6.

Прямая связь ФНО-α с СН была обнаружена Levine B, et al. 1990. Установлено, что уровень ФНО-α у больных с СН III-IV ФК согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) значительно выше, чем у здоровых лиц. Эти данные неоднократно подтверждались: имеет место тесная корреляция содержания ФНО-α с тяжестью клинической картины и активностью нейrogормонов у пациентов с ХСН (Mac Gowan G, et al. 1997, Rauchhaus M, et al. 1999).

Для формирования СН важны эффекты провоспалительных цитокинов, заключающиеся в разрушении внеклеточного коллагенового матрикса миокарда с дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов. Эти изменения лежат в основе ремоделирования сердца и носят необратимый характер (Bozkurt B, et al. 1998).

ФНО-α оценивается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, превышая по значению такие показатели, как фракция выброса (ФВ), ФК ХСН и др. (Rauchhaus M, et al. 2000).

Продemonстрировано, что чем выше ФК ХСН, тем более выражена реакция иммунной системы и выше уровень цитокинов; уменьшение степени декомпенсации сопровождается снижением уровня иммунного ответа (Hasper D, et al. 1998).

Длительная инфузия ФНО-α снижает сократимость миокарда и приводит к необратимой дилатации желудочков (Bozkurt B, et al. 1998).

Заслуживает внимания концепция миокардиальной продукции цитокинов. Кардиомиоциты способны продуцировать ФНО-α, причем количество цитокинов прямо зависит от степени напряжения стенки миокарда («диастолического стресса») и увеличивается соответственно нарастанию уровня конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) (Karadia SR, et al. 1997). Это объясняет терапевтическую эффективность препаратов, уменьшающих диастолическое напряжение миокарда, у пациентов ХСН, особенно ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Причиной повышения уровня цитокинов у больных ХСН являются также бактериальные эндотоксины. Показано, что моноциты у больных с ХСН отличаются повышенной чувствительностью к липополисахаридам, входящим в состав мембраны бактерий (Moore K, et al. 1999).

Влияние цитокинового механизма (ФНО-α и др.) имеет значение при всех вариантах СН, как ишемического, так и неишемического генеза.

По-видимому, именно при ДМ и ДКМП патологическое действие ФНО-α связано с его усиленной локальной экспрессией в миокарде. Важной состав-

ляющей повышения уровня цитокинов у больных с неишемической ХСН является непосредственное воздействие бактериальных эндотоксинов, иммунных механизмов воспаления. Обсуждая роль системы цитокинов, в т. ч. ФНО- α , при неишемической СН следует, особо выделить некоторые патогенетические факторы: прямое повреждающее действие на кардиомиоциты; модулирование активности нейрогуморальной системы; индукция выработки пирогенов; повреждающее действие на периферические ткани в форме миопатий, которые наблюдаются при ХСН любого происхождения (Torre-Amione G, et al. 1996).

Таким образом, одним из механизмов, приводящим к декомпенсации ХСН при НЗМ, рассматривается высокая активность цитокинов, блокирующих сократительную функцию кардиомиоцитов. Повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца совместно с гипоксией тканей приводят к активации основных источников цитокинов — кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры, иммунокомпетентных клеток и др., следствием чего служит повышение содержания циркулирующих цитокинов, негативные эффекты которых способствуют прогрессированию повреждения миокарда.

Влияние провоспалительных цитокинов при СН осуществляется под воздействием следующих механизмов: отрицательного инотропного действия; ремоделирования сердца с развитием необратимой дилатации полостей и гипертрофии кардиомиоцитов; нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол; усиления процесса апоптоза.

Повышение уровня ФНО- α в периферической крови пациентов НЗМ ассоциируется с прогрессированием заболевания.

Matsumori A, et al. 1994 считают, что ФНО- α подавляют сократимость кардиомиоцитов, снижают артериальное давление (АД), способствуют нарастанию СН.

Kubota T, et al. 2000 показали, что повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-6 коррелирует со степенью СН.

В клинике продемонстрировано, что тяжелое течение ДМ, осложненных СН, характеризуется дисбалансом в системе цитокинов с повышением содержания интерферона- α (ИНФ- α), ФНО- α , ИЛ-6 и других цитокинов (А.А. Котова, 2004). В формировании СН у пациентов с НЗМ существенное значение имеют иммунная система с нарушениями в системе цитокинов и цитотоксическая агрессия.

Клинический контингент пациентов, подвергнутых однотипному гемодинамическому исследованию, состоял из 45 больных ДКМП. Контрольная группа включала 36 больных ИБС.

Исследовались следующие параметры: электрокардиограмма (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, добутаминовая стресс-ЭхоКГ в низкой дозе — 5 мкг/кг • мин, в ряде наблюдений проведены коронароангиография, сцинтиграфия с ^{201}Tl , субэндокардиальная биопсия миокарда. Гемодинамические параметры определялись по ЭхоКГ, а в ряде наблюде-

ний путем зондирования правых отделов сердца.

При ДКМП начало заболевания сопровождалось «беспричинной» СН (76%), в 24% наблюдений она развивалась после респираторной вирусной инфекции, пневмонии и др.

Дифференциально-диагностические признаки ДКМП представлены в таблице 1.

Важнейшими изменениями показателей внутрисердечной гемодинамики при ДКМП являлись: значительное увеличение индексов конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ (ИКСО и ИКДО), $> 90 \text{ см}^3/\text{м}^2$ и $150 \text{ см}^3/\text{м}^2$ соответственно, уменьшение ФВ $< 40\text{--}35\%$. Центральная гемодинамика характеризовалась увеличением конечного диастолического давления в легочной артерии (КДДЛА) до $26,5 \pm 2,3$ мм рт.ст., значительным повышением легочно-капиллярного давления (ЛКД) до $25,0 \pm 7,0$ мм рт.ст. и снижением сердечного индекса (СИ) до $2,3 \pm 0,8 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$.

Таким образом, у пациентов с ДКМП имеет место прогрессирующее увеличение размеров полости ЛЖ по мере нарастания СН. Рост размеров ЛЖ при этом сопровождается небольшим увеличением или его отсутствием со стороны толщины стенок ЛЖ.

С нарастанием СН уменьшается индекс эксцентricности с изменением формы ЛЖ от эллипсоидной к сферической. Прогрессированию СН сопутствует преобладание дилатации ЛЖ над ГЛЖ; этот процесс более выражен при ДКМП уже на более ранних стадиях СН II—III ФК. Изучение структурно-функциональной взаимосвязи ПЖ и ЛЖ показало также большую дилатацию ПЖ у пациентов ДКМП. Эти данные позволяют говорить о нарастании СН по большому кругу кровообращения при ДКМП с симптоматикой недостаточности ПЖ.

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ показали, что фибрилляция предсердий у больных ДКМП распространена относительно редко (29%). Этот факт требует дальнейшего изучения, т.к. можно было бы предполагать значительно большую частоту мерцательной аритмии при ДКМП, сопровождающейся тотальной кардиомегалией не только желудочков, но и предсердий.

Регистрация патологического зубца Q на ЭКГ наблюдалась у 24% пациентов ДКМП, что свидетельствовало о крупноочаговых, неишемических повреждениях миокарда вплоть до формирования диффузных мышечных аневризм.

О выраженной дилатации полостей сердца у больных ДКМП свидетельствовали увеличенные ИКСО и ИКДО — $126,3 \pm 7,7$ и $182,7 \pm 9,0$ соответственно, уменьшенная ТМЛЖ — $1,08 \pm 0,04$ см. Показатели сравнивались с контрольной группой.

Линейный размер ПЖ больных ДКМП был больше соответствующего параметра у больных из группы контроля — $3,8 \pm 0,01$ и $3,2 \pm 0,2$ соответственно, что свидетельствует о весьма частом вовлечении в патологический процесс при ДКМП ПЖ, клиниче-

ским проявлением чего является правожелудочковая СН, легочная гипертензия (ЛГ).

Использована нагрузочная добутаминовая проба (добутамин-стресс-ЭхоКГ в низкой дозе — 5 мкг/кг•мин). Она приводит к изменению сегментарной сократимости миокарда у больных ДКМП. Наиболее показательным параметром при выполнении добутаминовой пробы была динамика индекса сократимости (ИС) ЛЖ. ИС ЛЖ является пропорциональным показателем протяженности и выраженности сегментарных нарушений сократимости миокарда (Саид-Уз-Заман 1997, А.С.Сисакян 2000). Результаты нагрузки добутамином у больных ДКМП свидетельствуют о снижении степени выраженности нарушений сегментарной сократимости или уменьшении числа пораженных сегментов. Эта проба уменьшает показатель ИС ЛЖ у больных ДКМП. Следовательно, ДКМП отличается прогрессирующим характером ремоде-

лирования миокарда, низким функциональным резервом общей и сегментарной сократимости.

Степень прироста ФВ при ДКМП незначительна. Преобладание дилатации над ГЛЖ — неблагоприятный механизм ремоделирования ЛЖ при ДКМП.

Существенная дилатация при ДКМП происходит с ПЖ, что способствует частому и раннему прогрессированию СН по большому кругу кровообращения с развитием и преобладанием СН по правожелудочковому типу.

Появление поздних потенциалов (ПП) миокарда при ДКМП также ассоциировалось с достоверным снижением сократительной способности миокарда (Канвар Сандип 1997). ПП при ДКМП чаще наблюдались при наличии патологического зубца Q, регресса зубца R, СН III–IV ФК, желудочковых аритмий высоких градаций.

Морфология миокарда у пациентов с ДКМП и

Таблица 1

Дифференциально-диагностические признаки ДКМП

	ДКМП
Анамнез	Начало заболевания с СН (92%), без видимой причины (76%); после респираторной инфекции, пневмонии и др. (24%).
Физикальное обследование	Выраженная СН III–IV ФК (94%), нарушения ритма и проводимости (88%), тромбоэмболии (32%), ритм галопа (82%), систолический шум митральной или митрально-трикуспидальной недостаточности (82%).
ЭКГ	Дилатация и гипертрофия ЛЖ, ЛП (84%), изменения ST–T (78%), очагopodobные изменения QRS (24%), желудочковые аритмии на фоне синусового ритма (44%), постоянная форма мерцательной аритмии (29%), блокада левой ножки пучка Гиса (27%).
Рентгенологические данные	Кардиомегалия (КТИ>0,55), преимущественно желудочков, больше ЛЖ (100%); шаровидная форма сердца (76%) в сочетании с признаками венозного застоя в легких
ЭхоКГ	Дилатация полостей сердца, преимущественно желудочков, больше ЛЖ — КДР > 6,5–7 см, КДО (см ³ /м ²) — 158, КСО (см ³ /м ²) — 112, ФВ (%) < 30; признаки диффузной гипокинезии. Резко измененная систолическая функция ПЖ (коэффициент отношения значений КДО ПЖ и ЛЖ — 1,1). Более выраженное снижение общей сократимости миокарда и дилатации полостей сердца. Прогрессирующий характер ремоделирования миокарда, увеличение размеров полостей ЛЖ по мере прогрессирования СН, небольшое наличие или отсутствие гипертрофии стенок ЛЖ, уменьшение индекса эксцентричности с изменением формы ЛЖ от эллипсоидальной к сферической. Дилатация ПЖ с развитием СН по правожелудочковому типу. Отсутствие прироста и даже уменьшение ФВ по мере активной терапии (выраженное преобладание дилатации над ГЛЖ). Уменьшение ТМЛЖ и увеличение показателя КДО/ММЛЖ. Большая степень дилатации полости ЛЖ (увеличение ИКСО и ИКДО).
Коронароангиография	Отсутствие коронарных стенозов, иногда наличие дилатации коронарных артерий.
Субэндомиокардиальная биопсия (ЭМБ)	Дистрофические изменения кардиомиоцитов вплоть до некроза, интерстициальный фиброз, заместительный склероз, иногда небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты.
Сцинтиграфия с ²⁰¹ Tl	Отсутствие дефектов перфузии миокарда (ценность признака по Tauberg SG, et al. 1993 — 94%).

Примечание: ЛП — левое предсердие, КТИ — кардио-таракальный индекс, КДР — конечный диастолический размер, ПЖ — правый желудочек, ТМЛЖ — толщина миокарда левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ГЛЖ — гипертрофия миокарда ЛЖ.

ПП по данным ЭМБ характеризовалась выраженным интерстициальным фиброзом, полиморфизмом ядер, глыбчатым расположением хроматина, нарушением ориентации кардиомиоцитов, наличием единичных лимфоидных клеток, частым отсутствием повреждений эндотелия сосудов.

В развитии СН при НЗМ важное значение придают нарушению диастолической функции (ДФ) сердца. Снижение податливости миокарда приводит к повышению КДД, фиброзу миокарда. Фиброз миокарда желудочков с повышением в них коллагена при НЗМ — важнейший фактор риска нарастания СН. Фиброз способствует прогрессирующей жесткости миокарда, нарушению его ДФ, а также систолической дисфункции, формированию аритмий.

В связи с вышеприведенными данными, становится более понятной эффективность иАПФ при лечении ХСН, связанной не только с ИБС, но и неишемической этиологии. Сведения по этому вопросу с анализом крупных многоцентровых исследований представлены в таблице 2.

В работе приводятся только сведения, касающиеся особенностей лечения ХСН при ДКМП. Группы препаратов перечислены в таблице 3. Остановимся на основных из них.

ИАПФ более других воздействуют на основной патогенетический механизм СН — расстройство нейрогуморальной регуляции. Через этот механизм реализуются существенные факторы, направленные на восстановление насосной функции сердца — уменьшение пред- и постнагрузки, периферической вазоконстрикции, задержки натрия, экскреции калия и др. Известно, что иАПФ уменьшают дилатацию и дисфункцию миокарда, т.е. степень раннего и позднего ремоделирования, препятствуют развитию СН, увеличению КСО, желудочковых аритмий и др. Из перечисленного далеко не полного перечня позитивных влияний иАПФ следует, что они должны быть полезными при СН, обусловленной ДКМП.

Имеющиеся собственные данные позволяют высказаться в пользу значительной эффективности иАПФ при диффузной патологии миокарда, осложненной СН. По существу, они являются «средством первой линии» при рассматриваемых ситуациях. Чрезвычайно важно, что иАПФ удачно сочетаются, а порой, по-видимому, усиливают действие других препаратов, которые назначаются при СН (триггерный эффект!). При применении иАПФ чрезвычайно важно постепенное титрование дозы препарата. Были использованы каптоприл в дозах 6,25; 12,5; 25 мг/сут и более, эналаприл (Энап®, Ренитек®, Берлиприл®), рамиприл (Тритаце®), периндоприл (Престариум®) в дозах 2,5; 4; 5; 10 мг/сут с постепенным увеличением дозы и индивидуальным титрованием.

Под влиянием эналаприла у больных ДКМП сократились ИКДО и ИКСО ЛЖ; ФВ ЛЖ увеличилась на 14%, уменьшились индексы сферичности и ММ/ЛЖ; улучшились показатели ДФ

ЛЖ — 1,94 и 1,44 соответственно. Следовательно, терапия больных ДКМП иАПФ сопровождается уменьшением степени дилатации ЛЖ, позитивным изменением геометрической формы (ремоделирование) ЛЖ. Терапия иАПФ способствует реверсии рестриктивного типа диастолического наполнения ЛЖ в нерестриктивный тип, а также снижению абсолютных размеров и уменьшению сферичности полости ЛЖ.

Практически отсутствуют принципы применения иАПФ при ДКМП и ХСН неишемической этиологии. Однако полагают, чем раньше начата терапия, тем больше возможностей уменьшить симптоматику ХСН, чем выраженной сократительная дисфункция миокарда, тем более позитивным может стать результат — исследования SOLVD, V-HeFT-II.

Выраженная мышечная недостаточность сердца, кардиомегалия, ремоделирование и значительная дилатация ЛЖ, снижение глобальной сократительной функции сердца (ФВ < 30%), наличие активного воспалительного и аутоиммунного процессов в миокарде — факторы, которые повышают чувствительность к сердечным гликозидам, их биодоступность и концентрацию в сыворотке крови и практически всегда присутствуют при ДКМП. К этому следует добавить другие неблагоприятные условия для назначения сердечных гликозидов при диффузной патологии миокарда — часто встречающаяся гипокалиемия, повышенная активность симпатoadреналовой системы (САС) и РААС, необходимость совместного применения диуретических и антиаритмических препаратов, кортикостероидов и др., застойная СН с развитием асцита, гидроторакса.

ДКМП, осложненная СН, сопровождается большой частотой (>80%) гликозидной интоксикации. При значительном увеличении объемов ЛЖ, превышающих критические: КДО — 260 см³/м², КСО — 190 см³/м², можно прогнозировать неэффективность сердечных гликозидов с возникновением интоксикации даже при нормальных показателях концентрации калия в плазме. Определенными предикторами развития терминальной СН и тяжелой гликозидной интоксикации при ДКМП являлись (>20%) крупноочаговые повреждения миокарда с патологическими зубцами Q, QS, формирование диффузных мышечных аневризм, гигантской кардиомегалии. Суточная доза сердечных гликозидов (дигоксина), в свете сказанного, обычно не превышала 0,25 мг. Малые дозы сердечных гликозидов целесообразно комбинировать с иАПФ, что способствует усилению инотропного и других эффектов при рассматриваемой патологии.

Несмотря на более чем 30-летнее использование БАБ, в сознании многих врачей по-прежнему доминирует мнение об опасности применения этих препаратов при ХСН. Однако многолетний клинический опыт, в т.ч. и автора, определенно убеждает в переоценке негативного влияния БАБ. В этой связи следует отметить, что одна из первых успешных попыток назначения БАБ при ДКМП, осложненной тяжелой СН, была предпри-

Таблица 2

Снижение относительного риска (%) смерти на фоне терапии иАПФ

Этиология ХСН	V-HeFTPI ¹	SOLVD Treat ²	SOLVD Prevent ³	Garg Yusuf ⁴
ИБС	13	12	8	23
Не ИБС	26	25	16	20

Примечание: 1 – Vasodilator-Heart Failure Trial I; 2,3 – Studies of Left Ventricular Dysfunction Treat; 3 – Prevent+; 4 – Garg Yusuf – исследователь.

Таблица 3

Основные группы препаратов, используемых для лечения ХСН при ДКМП

Основной механизм действия	Препараты
Увеличение сократимости	иАПФ, сердечные гликозиды, антагонисты допаминовых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы, гидралазин + изосорбида динитрат, празозин.
Уменьшение нагрузки на миокард	иАПФ, блокаторы рецепторов А II, диуретики, антагонисты альдостерона, вазодилаторы
Блокада нейроэндокринной регуляции	БАБ, блокаторы α-адренорецепторов, иАПФ
Улучшение метаболизма миокарда	Предуктал, милдронат, фосфокреатин, антиоксиданты, анаболические средства

Примечание: БАБ – β-адреноблокаторы.

ната еще в 1976 году Waagstein F, et al.

Особенно возрос интерес к применению БАБ в последние годы в связи с признанием нейрогуморальной теории патогенеза СН. Существуют предположения о преимущественной эффективности БАБ в случаях СН, ассоциированной с неишемическими (некоронарогенными) заболеваниями.

Таблица 4 содержит данные некоторых масштабных многоцентровых исследований по снижению риска смерти от ХСН ишемической и неишемической этиологии на фоне терапии БАБ – метопрололом, бисопрололом, карведилолом.

Из многочисленных положительных эффектов БАБ, которые могут быть полезными при СН, обусловленной ДКМП, отметим некоторые: уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение потребления миокардом кислорода, уменьшение дилатации и гипертрофии миокарда, противоаритмическое и антифибрилляторное действия, улучшение ДФ ЛЖ и, наконец, блокада нейрогуморальных систем, играющих ведущую роль в патогенезе ХСН.

Связь нейrogормонов с медиаторами воспаления была показана на модели увеличения уровня норадреналина с усилением при этом экспрессии ФНО-α. Эти данные служат дополнительным объяснением эффективности БАБ при ХСН. Комбинированный механизм действия данных препаратов заключается в торможении

симпатического влияния и подавлении негативного действия цитокинов. «Цитокиновая» концепция патогенеза СН не противоречит нейрогуморальной, дополняя существующие представления о патогенезе ХСН при НЗМ.

Единственное негативное влияние БАБ – возможное снижение сердечного выброса. С целью преодоления этого серьезного отрицательного эффекта следует начинать лечение с очень малых доз – с 1/8–1/4 от минимальной терапевтической, с дальнейшим постепенным их повышением. При неуправляемых тахикардиях и тахисистолиях при ДКМП с признаками ХСН назначали БАБ, начиная с дозы 10–20 мг/сут для пропранолола с постепенным (при показаниях) увеличением дозы до 60–80 мг/сут. Предпочтение отдавалось кардиоселективным препаратам (бисопролол, метопролол 12,5–25–50 мг/сут) с собственной симпатомиметической активностью, дающим меньшее число побочных эффектов и особенно БАБ с сосудорасширяющими свойствами (карведилол, небиволол и др.). В отличие от иАПФ, эффективность которых доказана для всех пациентов с ХСН, все основные исследования с применением БАБ относились к пациентам с умеренно выраженной ХСН. БАБ, эффективность которого активно изучается при СН, является карведилол. По результатам мета-анализа 4 исследований, проводившихся в США, при лечении карведилолом риск

Таблица 4

Снижение относительного риска (%) смерти от ХСН на фоне терапии β-адреноблокаторами

Этиология ХСН	CIBIS I ¹	CIBIS II ²	MERIT-HF ³
	Бисопролол	Бисопролол	Метопролол
ИБС	– 10	– 40	– 35
Не ИБС	– 40	– 10	– 25

Примечание: 1 – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I; 2 – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; 3 – Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure.

смерти снизился на 65%.

Исследование COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial) 2000 посвящено возможному применению БАБ — карведилола у пациентов с тяжелой СН (IV ФК). Более 2200 больных получали терапию карведилолом или плацебо. Сообщено о досрочном прекращении этого исследования, т.к. продемонстрировано явное превосходство препарата над плацебо в плане снижения смертности больных.

Таким образом, доказано, что БАБ необходимы больным не только с умеренной, но и тяжелой СН. Начинать лечение БАБ СН целесообразно с очень низких доз: карведилол 3,125 мг два раза в сутки, бисопролол 1,25 мг/сут, метопролол 12,5 мг/сут. Назначать по возможности следует именно эти препараты, т.к. они изучались в крупных клинических исследованиях. БАБ предназначены для длительного лечения СН, эффект этих препаратов проявляется спустя 2–3 месяца после начала лечения. Итоги применения карведилола подтвердили большую эффективность препарата у больных с выраженной ХСН. Таким образом, исследование COPERNICUS окончательно подтвердило эффективность и безопасность БАБ в лечении тяжелой ХСН.

Многочисленные данные убедительно доказывают, что чем тяжелее ХСН, тем выше эффект иАПФ и БАБ. Приведенные материалы свидетельствуют о целесообразности назначения этих двух основных классов нейрогормональных модуляторов для лечения тяжелой ХСН у пациентов НЗМ.

Большие надежды возлагались на использование негликозидных инотропных препаратов из группы адреномиметиков — допамина и др. Известно, что они увеличивают инотропную функцию сердца, улучшают диастолическое расслабление миокарда, что чрезвычайно важно при диффузных поражениях сердечной мышцы. Активация β -адренорецепторов приводит к сужению сосудов и повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Этот эффект максимально выражен у допамина (в дозе 10–20 мкг/кг·мин), который с определенным успехом использовался автором при тяжелых формах ХСН у больных ДКМП. Особенно показано применение этого препарата при осложнении ДКМП острой СН, протекающей по типу истинного кардиогенного шока.

Определенные преимущества при лечении ХСН, обусловленной ДКМП, имеют негликозидные инотропные средства (НИС), меньше влияющие на ОПСС, ЧСС, АД (β_1 -адреномиметики) — добутамин, добутрекс и др. Авторский положительный опыт назначения этих препаратов не только при острой, но и при хронической СН указывает, что при назначении НИС всегда следует учитывать кратковременность их действия, возможность аритмогенных эффектов, целесообразность инвазивного контроля за гемодинамическими параметрами и, соответственно, необходимость

постоянной коррекции дозы вводимого препарата.

В последние годы привлекает внимание новый положительный инотропный препарат левосимендан, обладающий выраженным гемодинамическим эффектом, позитивным влиянием на нейрогормоны, отсутствием аритмогенного действия и др. Предварительные итоги исследования КАЗИНО, США 2004 показали целесообразность назначения левосимендана для лечения тяжелой ХСН, его преимущества по сравнению с добутамином.

С определенным успехом начали использовать пролонгированные моонитраты — изосорбида-5-моонитраты (Оликард®-ретард 40, Solvay Pharma, Германия и Моночинкве®-ретард 50, Берлин-Хеми, группа Менарини, Германия) при СН ФК III–IV, ассоциированной с диффузными заболеваниями миокарда. Оликард®-ретард назначался в дозе 40 мг 1 раз в сутки, Моночинкве®-ретард 50 мг 1 раз в сутки. Препараты обычно комбинировали с другими кардиотропными средствами — иАПФ, БАБ, НИС. Следует подчеркнуть, что комбинированное назначение Оликарда®-ретард и Моночинкве®-ретард давало позитивные результаты даже в ряде наблюдений терминальной СН при ДКМП.

Накоплен немалый опыт применения триметазидина (Предуктала®, Лаборатория Сервье, Франция) в дозе 20 мг 3 раза в сутки и Предуктала® МВ — 35 мг 2 раза в сутки при СН, обусловленной НЗМ (ДКМП). Препарат назначался в комплексе с известными кардиотропными средствами — иАПФ, БАБ и др. Предуктал® способствовал более адекватному уменьшению проявлений СН, улучшению показателей центральной гемодинамики и достоверной регрессии размеров ЛЖ, позитивным сдвигам параметров систолической функции и ДФ. Создалось впечатление об уменьшении проявлений лекарственной интоксикации, пролонгировании действия других медикаментозных средств — иАПФ, моонитраты и др.

«Цитокиновая» концепция патогенеза ХСН предполагает возможность использования новых классов лекарственных препаратов — ингибиторов синтеза ФНО- α (веснаринона, пентоксифиллина), ингибиторов активности ФНО- α (энтерасепта). Первые клинические исследования дали весьма положительные результаты, что, по-видимому, может быть использовано при лечении ХСН при НЗМ.

Заслуживает большого внимания создание регенеративной терапии, способной восстанавливать утраченные кардиомиоциты. В этом плане используются так называемые стволовые клетки (отечественное исследование РОТФРОНТ, Ю.Н. Беленков и соавт., 2003).

Основными задачами продолжают оставаться рациональное лечение ХСН, жизнеопасных аритмий и улучшение качества жизни пациентов ДКМП.

По поводу литературных источников, использованных в лекции, следует обращаться к автору, профессору Гуревичу М.А по тел.: (095) 688-94-59 или по электронному адресу: sergeymrav@list.ru

Поступила 27/09-2004