

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИМПТОМОВ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Маликов В.Е.¹, Евсиков Е.М.², Кутузова Т.Г.¹, Рогавя М.³

Научный Центр Сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН¹, 15-я ГКБ им.О.М.Филатова², Москва; Национальный центр терапии им. Н.Кипшидзе³, Тбилиси

Фактором-инициатором, узловым звеном в порочном круге развития, поддержания и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) является дисфункция левого желудочка (ЛЖ) миокарда [5, 9–11, 13, 17, 24]. Дисфункция миокарда при тяжелой ХСН (III–IV функционального класса (ФК) по NYHA), обусловленной ишемической и дилатационной кардиомиопатиями, а также инфекционно-аллергическим миокардитом и алкогольным поражением сердца, рефрактерна к стандартной терапии, в том числе при длительном лечении [9–11, 13, 17, 24]. Оперативное лечение в данной когорте больных также сопряжено с повышенным риском: у пациентов с фракцией выброса более 50 % риск смерти на 28 % ниже, чем у больных с ИБС со сниженной сократительной функцией. В связи с этим, совершенствование дооперационного обследования и разработка рациональной тактики медикаментозной подготовки больных со сниженной насосной функцией сердца к операции, восстанавливающей и/или улучшающей сократительную и диастолическую функции сердца, а также медикаментозная тактика ведения больных в послеоперационном периоде остается актуальной проблемой современной кардиологии и кардиохирургии [17].

Рефрактерность миокарда к инотропным воздействиям определяется, в основном, степенью энергодефицитного состояния сердца [3, 16, 17, 19], развитие которого обусловлено поражением, деструкцией системы энергетического обеспечения клетки, с одной стороны, и с другой, — потерей системой контрактильных белков миокарда способности экономично преобразовывать энергию: процесс генерации силы, напряжения становится расточительным [3]. Принятая сегодня традиционная терапия лишь слегка удлиняет жизнь (в среднем с 32 до 36 месяцев) без воздействия на патологический процесс в сердце и без существенного улучшения качества жизни больного. Мультифакторный механизм развития и прогрессирования ХСН включает десенситизацию β -адренергических рецепторов к сигналу [5, 9, 13], дисрегуляцию и дезадаптацию системы энергетического обеспечения [16, 17], нарушения в исполнительном аппарате кардиомиоцита [3], дисрегуляцию системы сопряжения возбуждение-сокращение [13, 21, 23], гиперобразование активных форм кислорода [18], изменение цитоскелетных белков [23], что, в конечном итоге, приводит к дискоординации и снижению систолической и диастолической функции миокарда [12, 24] и дисфункции

эндотелия [15]. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что СН сопровождается не только дисфункцией сокращения кардиомиоцита, но и, в целом, часть клеток «выбывает» из сокращения [23, 24].

Изучение механизма развития ХСН показало, что нарушение в функционировании системы энергетического обеспечения (развивается энергетический дефицит, лимитирующий сократительную и особенно релаксационную функции миокарда) и срыв резервных возможностей собственных защитных систем организма играет важную роль в развитии рефрактерности сердца при ХСН к традиционной терапии.

Особое место в прогрессировании ХСН занимает процесс ремоделирования сердца, который активируется гемодинамической нагрузкой, нейрогуморальными влияниями. Морфологически оно протекает в две стадии — концентрической и эксцентрической гипертрофии (для клинициста особый интерес представляют процессы, протекающие во второй) [16, 23, 24]. Процесс ремоделирования инициируется как адаптационная реакция, однако до тех пор, пока не появляются признаки развития дилатации полостей сердца, снижение диастолической, а затем и систолической функций желудочков и предсердий [5]. В процесс ремоделирования вовлекаются интерстиций, фибробласты, коллаген и коронарные сосуды, однако основным звеном процесса является сам миоцит, а ключевыми моментами конечной стадии ремоделирования — деструктивные процессы в миокарде, апоптоз. Триггерами последнего являются цитокины — фактор некроза опухолей и интерлейкины, оксидативный стресс и поражение митохондрий (Мх), клеточный некроз и, наконец, разрушение матрикса, соединительнотканного каркаса миокарда [17, 23]. При постинфарктном кардиосклерозе процесс ремоделирования сердца начинается рано — обычно через несколько часов после острого инфаркта миокарда, постоянно прогрессирует и перерастает во вторую фазу ремоделирования — дилатацию. Механизмы развития ремоделирования сердца на клеточном и молекулярном уровнях, включая роль медиаторов нарушения гомеостаза кардиомиоцита, остаются неизвестными, хотя клинические признаки (увеличение размеров сердца, прогрессирующая дилатация и снижение фракции выброса) хорошо изучены и являются признаками плохого структурно-функционального состояния сердца, плохого прогноза, увеличения смертности) [11, 17].

В развитии ХСН существенную роль играет так

называемый «периферический синдром», который возникает в результате активации системы цитокинов, главным образом фактора некроза опухолей α (ФНО α), обусловленного высокой активностью симпато-адреналовой системы. Повышение уровня ФНО α при хроническом «периферическом синдроме» у больных с терминальной стадией ХСН ведет к развитию кахексии или синдрома растраты (потери), уменьшению массы тела и анорексии [10, 13, 24].

В условиях энергетического дефицита попытки усилить сократительную активность сердца неизбежно ведут к увеличению расхода легко доступной для использования энергии АТФ, содержание которой при истощении АТФ-синтезирующих резервных возможностей, повреждении системы энергообеспечения клетки не восполняется или восполняется в недостаточной степени и с низкой скоростью [3]. В результате, попытки повысить инотропизм усугубляют энергетический дефицит мышцы сердца и ведут к ухудшению гистоморфологического состояния миокарда [3, 16, 19–20]. Именно неспособность системы энергообеспечения кардиомиоцита увеличивать синтез АТФ определяет нецелесообразность применения при тяжелых формах ХСН новых, более мощных инотропных средств, особенно негликозидной природы, ведущих к значительному повышению потребности миокарда в кислороде и, в конечном итоге, усилению дисфункции миокарда и снижению выживаемости больных. И, что самое главное, система энергетического обеспечения теряет резервные возможности, способность увеличивать образование АТФ и ее запасов в виде КФ, особенно при повышении нагрузки [3, 5]. Таким образом, при манифестированной ХСН развивается энергодефицитное состояние клетки, сердца, организма в целом, состояние с низкой энергией и высокой энтропией, что и лежит в основе рефрактерности миокарда к инотропным импульсам и инотропным влияниям.

В нарушении функционирования системы энергообеспечения при ХСН решающее значение имеет потеря кардиомиоцитом (клеткой) значительных количеств никотинамидадениндинуклеотида (НАД) — кофермента многих дегидрогеназ гликолиза, цикла Кребса и других реакций [3, 8]. НАД обладает каталитической активностью, как содержащий гетероциклическое основание — никотинамид — и образует простетическую группу ферментов. Различные заболевания, сопровождающиеся развитием ХСН и синдрома системного воспалительного ответа, гипоксические состояния печени, миокарда, мозга, инфаркт миокарда, миокардиты, аноксия, острая сердечно-сосудистая недостаточность гемодинамического типа, ревматические процессы с недостаточностью кровообращения, диабет, интоксикации алкоголем, тетрахлорметаном, дихлорэтаном, гелиотрином, некоторыми антибиотиками и другие патологические состояния вызывают значительные нарушения в системе НАД, что не

может не отразиться на тех многочисленных процессах в организме, в регуляции которых принимают участие НАД-зависимые коферменты. Более того, показано, что большая плотность НАД-зависимых ферментов на мембранах клеток иммунной системы может лежать в основе повышения под влиянием экзогенного НАД толерантности иммунной системы к воспалению [8, 22, 25]. Применение с этой целью никотинамида не является эффективным, поскольку превращение никотинамида в НАД требует использования 2-х молекул АТФ, выраженный дефицит которой характерен для всех перечисленных выше патологических состояний. Одновременное введение НАД, оксифедрина и инозина, по-видимому, обеспечивает синергизм данного фармакологического эффекта [14, 25].

Анализ субклеточно-молекулярного механизма развития ХСН показал, что для достижения положительного эффекта при СН II-IV ФК по NYHA необходим комбинированный препарат, который восстанавливал бы гомеостаз системы энергообеспечения кардиомиоцита, синтез АТФ (для этого использован новый отечественный антиишемический, антигипоксический препарат надцин), нормализовал интенсивность транспорта кальция (достигается использованием частичного β -адренергического агониста — оксифедрина в малой дозе) и сократительную способность системы контрактильных белков и экономичность преобразования энергии миофибриллами миокарда (достигается использованием β -ацетилдигоксина). Такой комбинированный препарат, разработанный на основе надцина, получил название аденоцин (ООО «ЕГВ-Фарма, Россия»). Он содержит кофермент НАД — 0,5 мг, инозин — 80 мг, а также β -ацетилдигоксин — 0,075 мг и оксифедрин — 0,3 мг. Здесь следует отметить, что компенсаторная активация симпато-адреналовой системы и повреждающего действия катехоламинов на сердечную мышцу при ХСН является одной из главных причин поражения мембранных структур клетки, в частности, мембран лизосом и, в результате, высвобождения в саркоплазму протеолитических ферментов. Показано, что терапевтические дозы сердечных гликозидов оказывают непосредственное действие на лизосомальный аппарат [3]. Причина стабилизации лизосомальных мембран под влиянием терапевтических доз сердечных гликозидов может быть обусловлена как их прямым действием на активность гидролитических ферментов миокарда (β -глюкозидазы и катепсина Д), так и присущей им способностью блокировать SH-группы тиоловых ферментов, причем в данном случае речь идет не только об ингибирующем влиянии гликозидного кардиотоника на мембранную Na^+ , K^+ -АТФазу, но и о возможной внутрилизосомальной блокаде SH-групп гидролитических ферментов. Таким образом, включение в упомянутый препарат сердечных гликозидов (по данным проведенного многоцентрового исследования DIG, последние не влия-

ют на смертность и число госпитализаций у больных с ХСН как при синусовом ритме, так и при фибрилляции предсердий [7]) при сердечной и сердечно-легочной недостаточности обусловлено не только их прямым инотропным действием на миокард, но и прямым действием на один из ключевых компонентов синдрома эндогенной интоксикации любой этиологии — активацию или повышение адаптационных возможностей собственных детоксицирующих систем организма. Эта комбинация обладает чрезвычайно низкой токсичностью (LD_{50} при внутривенном введении превышает терапевтическую дозу в 285 раз), очень большой шириотой терапевтического действия (в отличие от чистого сердечного гликозида) и отличной переносимостью. В связи с этим, целью настоящей работы было изучение сравнительной фармакотерапевтической эффективности короткого курса аденоцина на процесс ремоделирования сердца и дисфункцию эндотелия при рефрактерной ХСН (III-IV ФК по NYHA), обусловленной хроническими формами ИБС.

Материалы и методы

Все больные, вошедшие в исследование, были госпитализированы в связи с усилением явлений ХСН и имели признаки выраженной дилатации сердца ($KCP \geq 5,0$ см, $KDP \geq 6,7$ см), снижения сократительной ($ФВ \leq 35\%$) и диастолической функций сердца. В 52 % случаев госпитализация была повторной. До поступления в стационар все больные прошли обследование и длительно лечились амбулаторно или в условиях стационара комбинацией ингибитора АПФ, β -адреноблокатора, диуретика. Критериями включения в исследование были: возраст от 33 до 80 лет, ИБС, ХСН, дисфункция левого желудочка, стенокардия напряжения и покоя, в том числе рефрактерные ее формы, показания к проведению хирургической реваскуляризации миокарда, наличие признаков недостаточности кровообращения, нестабильное клиническое состояние, инфаркт миокарда в предшествующие 2 месяца, нестабильная стенокардия, систолическое артериальное давление < 100 мм рт.ст., инсульт в предшествующие 3 месяца, острые респираторные заболевания, клинически значимые хронические обструктивные заболевания легких, тяжелые соматические заболевания, острые цереброваскулярные расстройства, онкологические заболевания в анамнезе, перенесенное в ближайшие 6 месяцев оперативное вмешательство, почечная недостаточность. Все больные были осведомлены о проводимом исследовании и дали устное согласие на его проведение в соответствии со специальным протоколом. По данным клинико-физиологического обследования и показателям ЭхоКГ при поступлении в клинику все больные, независимо от нозологии и ФК ХСН, были разделены на две когорты: I когорту составили больные с $ФВ$ более 35 % и умеренным увеличением конечно-диастолического размера левого желудочка

(КДР ЛЖ) — до 6,0 см; во II когорту вошли больные с $ФВ$ менее 35 % и КДР более 6,0 см (табл. 1). В зависимости от проводимой терапии больные обеих когорт были рандомизированы в две группы — контрольную и основную. Больные контрольной группы I когорты получали стандартную терапию ХСН, больные основной группы I когорты получали дополнительно аденоцин в дозе 2 ампулы (флакона), растворенные в 50–100 мл 5 % глюкозы, внутривенно капельно в течение 45–60 мин и через 8 часов — 1 ампулу, растворенную в 4 мл воды для инъекций, внутримышечно в течение 14 дней. В основной группе II когорты больные получали аденоцин в дозе 2 ампулы (флакона), растворенные в 70–100 мл 5 % глюкозы или физиологического раствора (в случае сопутствующего диабета) внутривенно капельно в течение 45–60 мин и 2 ампулы (флакона) через 8 часов, в том же объеме и с той же скоростью инфузии, в течение 7 дней. Затем аденоцин вводили в дозе 2 ампулы (флакона), растворенные в 70–100 мл 5 % глюкозы или физиологического раствора, внутривенно капельно и через 8 часов — 1 ампулу (флакон), растворенную в 4 мл воды для инъекций, внутримышечно в течение последующих 3–7 дней.

Контрольную группу составили 7 добровольцев, без клинически значимых признаков нарушений сердечно-сосудистой деятельности, согласно документированным данным клинических ЭКГ, ЭхоКГ исследований, а также отрицательным результатам велоэргометрической пробы и нормолипидемией: концентрация ОХС крови была равна $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а уровень ТГ находился в пределах 0,9–1,35 ммоль/л.

Основная гипотеза исследования

Предполагалось, что купирование синдрома системного воспалительного ответа, дисфункции эндотелия, замедление апоптоза, восстановление или значительное улучшение энергетического обеспечения миокарда, значительное повышение эффективности использования кислорода, устранение или снижение интенсивности гистотоксической гипоксии тканей и снижение активности перекисного окисления структур в результате уменьшения образования активных форм кислорода и повышения активности системы антиоксидантной защиты кардиомиоцита, повышения эластических свойств эритроцитов и доставки кислорода на периферию [3] под воздействием короткого курса аденоцина, окажется клинически значительно более эффективным в уменьшении интенсивности симптомов ХСН и инициации деремоделирования сердца, чем традиционно используемая терапия. Конечная точка — оценить различия в эффективности стандартной терапии ХСН и аденоцина на симптомы ХСН, степень возрастания $ФВ$, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда и диастолическую функцию сердца, а также на дисфункцию эндотелия у больных с ХСН.

Результаты обработаны с использованием общепринятых статистических методов для малых выборок

Таблица 1

Характеристика двух когорт, включенных в исследование

Показатель		когорта I; ФВ > 35 %;	когорта II; ФВ ≤ 35 %;
Количество больных		98	91
Пол, М / Ж		56/32	56/35
Возраст	средний	61,5 ± 7,9	63,6 ± 8,5
ФК ХСН	I	19	
	II	52	18
	III	23	46
	IV	4	27
	средний ФК	2,25 ± 0,20	3,3 ± 0,2
Продолжительность ХСН	по баллам	10,3 ± 1,0	15,1 ± 1,1
	средняя, г	1,6 ± 0,7	2,7 ± 0,7
	колебание, г	2 м – 4,1	6 м – 4,9

зависимых и независимых групп с помощью пакета прикладных программ «STAT Soft». Различия принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

В контрольной группе I когорты больных, получавшей традиционную терапию, общая выраженность симптомов ХСН, оцененной по специально разработанной шкале [3, 11], уменьшается на 53 %, а под воздействием аденоцина – на 87 %. Под воздействием аденоцина застойные явления в малом и большом кругах кровообращения уже при коротком курсе (в течение 10 дней) уменьшаются вплоть до полного исчезновения, причем значительно быстрее, чем в контрольной. Это сопровождается положительной динамикой ЭКГ в обоих случаях. В группе с традиционной терапией ЧСС снижается на 19 % и на 25 % соответственно (табл. 2). В результате стандартного лечения в продолжение 14 дней в контрольной группе первой когорты отмечено снижение среднего ФК ХСН на 17 %. Общая сумма баллов уменьшилась на 48,1 % (табл. 2).

В основной группе II когорты больных ИБС, осложненной ХСН с развитием выраженной дисфункции

левого желудочка, леченной аденоцином, ЧСС уменьшается на 67 %, а тахисистолическая форма мерцательной аритмии переходит в нормосистолическую без дефицита пульса. Под воздействием аденоцина застойные явления в малом и большом кругах кровообращения при коротком курсе значительно уменьшаются: выраженность одышки при балльной оценке уменьшилась на 70 %, застойные явления в легких – на 71 %. При этом выраженность одышки прямо коррелирует с ФК ХСН ($r = 0,7$, $p < 0,01$). В результате средний ФК ХСН под воздействием аденоцина уменьшается на 34 %, тогда как под воздействием стандартной терапии – на 17 % (табл. 3). Ни один больной даже при коротком курсе аденоцина не остается в IV ФК – двое больных перешли из IV в III, а 43 – во II ФК ХСН.

Под воздействием 10–14 дневного курса аденоцина в первой когорте больных КДР и КСР уменьшаются на 15 и 22 % соответственно, размеры левого предсердия – на 19 %, а ФВ ЛЖ повышается на 8,3 % (на 20 % относительно исходного уровня), табл. 4.

В группе больных с исходно высокими значениями КДР, КСР, дилатацией левого предсердия и признаками тяжелых («псевдонормального» и «рестриктивно-

Таблица 2

Выраженность симптомов ХСН до и после лечения в первой когорте больных ИБС

Показатели:	Контрольная группа, n= 49		Основная группа, n= 49	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Цианоз, +/-	29 +/- 20-	13+ / 36-	33+ / 16-	0+ / 49-
Одышка	2,3±0,8	2,0±0,4	2,4±0,4 [#]	0,6±0,2 ^{***}
Хрипы	1,7±0,2	0,4±0,1 ^{***}	2,0±0,2 [#]	0,2±0,2 ^{****}
Отеки	1,6±0,2	0,5±0,1 ^{***}	1,9±0,2	0,5±0,2 ^{****}
Печень (+1см – +1балл)	2,1±0,6	1,3±0,3 ^{**}	2,5±0,6	отсутствуют
ЧСС, уд/мин	0,9±0,2	0,6±0,1 ^{**}	1,1±0,2	отсутствуют
Общая сумма баллов	8,6±0,6	4,8±0,4 ^{***}	9,9±0,6	1,3 ± 0,4 ^{****}
ФК стенокардии	2,2±0,3	1,6±0,25	2,3±0,3	1,4 ± 0,2 ^{***}
ФК ХСН	2,2±0,2	1,83±0,13 [*]	2,2±0,2	1,1±0,2 ^{***}

Примечание: # – сравнение средних величин между когортами; * – сравнение средних показателей до и после лечения в каждой группе: один знак – $p < 0,05$; два – $p < 0,01$; три – $p < 0,001$.

Таблица 3

Выраженность симптомов ХСН до и после лечения во второй когорте больных ИБС

Показатель	Контрольная группа, n= 45		Основная группа, n= 46	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Цианоз, +/-	43 + / 2-	44 + / 1 -	44 + / 1 -	7 + / 37 -
Одышка	3,8±0,2 [#]	2,6±0,2 ^{***#}	3,9±0,2	1,2±0,2
Хрипы	2,6±0,2 [#]	2,1±0,1 ^{***##}	2,8±0,1	0,8±0,1
Отеки	2,5±0,2	2,2±0,3 ^{***##}	2,7±0,3 ^{***##}	0,7±0,3 ^{***##}
Печень (+1см – +1балл)	4,5±0,6	2,3 ± 0,2 ^{***}	4,9 ± 0,5 ^{***}	0,9 ± 0,4 ^{***}
ЧСС, уд/мин	1,1±0,2	0,6 ± 0,1 ^{***#}	1,2 ± 0,1 ^{***#}	0,4 ± 0,1 ^{***#}
Общая сумма баллов	14,5±0,6	9,8 ± 0,4 ^{***##}	15,5 ± 0,4 ^{***##}	4,0 ± 0,4 ^{***##}
ФК стенокардии	3,2±0,3	2,6 ± 0,2 ^{***#}	3,6±0,2 ^{***#}	1,6±0,2 ^{***#}
ФК ХСН	3,25±0,15	2,70 ± 0,20 ^{***#}	3,32±0,12 ^{***#}	2,2±0,2 ^{***#}

го») типов диастолической дисфункции (отношением $V_e/V_a > 2,0$, что является основным показателем для рекомендации операции по пересадке сердца) под влиянием аденоцина трансформируется из «рестриктивного» типа диастолической дисфункции ЛЖ в более благоприятный в прогностическом отношении тип «замедленной релаксации» ($V_e/V_a < 1,6$). В основе улучшения диастолической функции в случае применения аденоцина лежит устранение биоэнергетической недостаточности, купирование апоптотических процессов, значительное улучшение эндотелиальной дисфункции (табл. 5) и, как следствие, снижение жесткости миокарда, улучшение сократительной способности миокарда, насосной функции сердца, о чем свидетельствует увеличение V_{cf} и ФВ, снижение ЧСС. В результате повышается кровенаполнение в раннюю диастолу, снижается вклад левого предсердия в наполнение левого желудочка миокарда, что является следствием повышения скорости диастолического расслабления и диастолического резерва левого желудочка. В случае же исходно «замедленного типа» релаксации

под воздействием аденоцина достоверное увеличение отношения V_e/V_a (табл. 3), что также, по-видимому, свидетельствует об улучшении податливости миокарда, насосной функции сердца и, как следствие, более выраженное уменьшение застоя в малом круге кровообращения (табл. 2). Здесь следует подчеркнуть, что при анализе подгрупп (до и после лечения) контрольной и основной групп с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, степень повышения ФВ и V_{cf} становится более выраженной (повышаются на 11,4% и 46% соответственно), что позволяет сделать вывод: чем выраженнее дисфункция ЛЖ, тем более выражен эффект аденоцина на сократительную и релаксационную функции сердца.

В основе действия аденоцина лежит снижение тканевой гипоксии, уменьшение активности свободно-радикальных процессов, перекисного окисления структур и повышение инотропизма, обеспеченного адекватным увеличением синтеза макроэргов [3, 6], нормализацией активности симпатно-адреналовой системы, что является отличительным механизмом действия аденоцина, которое не дости-

Таблица 4

Действие аденоцина на структурно-геометрические и функциональные показатели левого желудочка при хронической ХСН

Показатель	Практически здоровые	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛП, мм	25,2±4,2	34,5±1,3	31,0±1,2	37,9±1,6	30,8±1,1
КДР, мм	49,3±0,7	66,2±1,4	65,0±1,6	68,3±1,9	58,1±1,3*
КСР, мм	29,3±1,3	54,4±1,4	52,5±1,8	56,8±1,1	44,3±1,2*
ФВ, %	50–69	44,5±1,2	46,9±1,4*	41,4±1,0	49,7±0,8**
ТМЖП/ТЗС, мм	1,1–1,0	1,1±0,2	1,0±0,1*	1,14±0,08	1,0±0,1
2H/D	0,37–0,40	0,32±0,02	0,33±0,02	0,29±0,02	0,35±0,02*
Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, V_{cf} , с-1	1,2±0,2	0,89±0,06	0,92±0,03*	0,71±0,06	1,06±0,03***#
Диастолическая функция, V_e/V_a	1,61±0,03	0,81±0,13	0,88±0,04	0,77±0,07	0,95±0,06*

Примечание: # – сравнение средних величин между когортами; * – сравнение средних показателей до и после лечения в каждой группе: один знак – $p < 0,05$; два – $p < 0,01$; три – $p < 0,001$; 2H/D=(ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДР; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ.

Таблица 5

Действие аденоцина на структурно-геометрические и функциональные показатели левого желудочка при хронической ХСН без выраженной дисфункции левого желудочка

Показатель	Практически здоровые	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛП, мм	25,2±4,2	40,9±1,7	41,0±2,7	47,9±1,5	46,8±1,8
КДР, мм	49,3±0,7	72,8±1,5	69,9±1,6	76,8±1,7	65,2±1,4*
КСР, мм	29,3±1,3	60,4±1,3	61,5±1,8	64,0±1,2	51,3±1,4*
ФВ, %	50–69	31,5±1,3	35,9±1,6*	28,3±1,1	39,7±1,4**
ТМЖП/ТЗС, мм	1,1–1,0	0,9±0,2	0,88±0,08*	0,82±0,08	1,01±0,07
2H/D	0,37–0,40	0,23±0,03	0,24±0,02	0,22±0,02	0,29±0,02
Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, Vcf, с-1	1,2±0,2	0,63±0,03	0,68±0,04*	0,61±0,03	0,89 ±0,04***#
Диастолическая функция, «З» «Р»	1,61±0,03	0,89±0,13 1,90±0,20	0,76±0,04 2,11±0,22	0,68±0,07 2,20±0,10	0,93±0,06* 1,42±0,12***#

Примечание: # – сравнение средних величин между когортами; * – сравнение средних показателей до и после лечения в каждой группе: один знак – $p < 0,05$; два – $p < 0,01$; три – $p < 0,001$. В строке диастолической функции выделены подгруппы с «замедленным типом релаксации» («З») и «рестриктивным типом» («Р»): 1-й тип нарушения диастолической дисфункции, характерный для ХСН I ФК – преобладание кровотока во время предсердной систолы, «тип замедленной релаксации», что указывает на снижение податливости миокарда и возрастание компенсаторной роли левого предсердия в наполнении ЛЖ в период его позднего наполнения, по мере прогрессирования ХСН и развития явлений декомпенсации отмечается увеличение градиента Ve/Va и происходит переход в «рестриктивный тип» [1].

Таблица 6

Действие аденоцина на липидный профиль, активность супероксиддисмутазы, ПОЛ и другие биохимические показатели крови при ХСН с выраженной дисфункцией левого желудочка

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Na ⁺ , ммоль/л	135–152	141± 11	145± 11	138± 10	147± 9
K ⁺ , ммоль/л	3,6–6,3	4,0± 0,5	4,3± 0,3	3,95± 0,12	4,6± 0,3*
Креатинин, мкмоль/л	50–115	91 ± 10	120 ± 11*	110 ± 12	82 ± 12*##
Мочевина, ммоль/л	4,2–8,3	7,1 ± 0,4	6,8 ± 0,5*	7,9 ± 0,4	5,7± 0,5***##
ОХС, ммоль/л	< 5,2	6,64± 0,24	6,35± 0,15	6,65± 0,25	6,0±0,12*#
Триглицериды, ммоль/л	0,5–2,1	2,15± 0,13	2,19± 0,2	2,7± 0,2#	2,1± 0,2*
β-липиды, о.е.	33–55	77± 13	74± 12	71± 9	58±11*#
Глюкоза, ммоль/л	3,9–5,4	6,5 ± 0,3	6,4 ± 0,3	6,4 ± 0,2	5,4 ± 0,3*
АСТ, Ед/л	< 40	32 ± 5	29 ± 4	37 ± 3	20 ± 3*
АЛТ, Ед/л	< 30	25 ± 6	27 ± 5	35 ± 6	19 ± 4
ЛДГ, Ед/л	< 400	246 ± 45	200 ± 23	265 ± 54	178 ± 34*
ЛДГ серд, Ед/л	< 50	98 ± 23	87 ± 13	108 ± 23	63 ± 11*
СОД, усл.ед/мл	1,1- 2,2	0,22± 0,04	0,30±0,06**	0,18± 0,05	1,4±0,2***###
МДА, мкмоль/л	1,6- 2,0	5,3 ± 0,9	4,3± 0,8**	6,1± 0,3	2,3±0,3***###
Эндотелин-1 пМоль/мл	1,8± 0,9	5,8 ± 0,8	5,2± 0,9	6,1± 0,6	2,8±0,3***##

Примечание: # – сравнение средних величин между когортами; * – сравнение средних показателей до и после лечения в каждой группе: один знак – $p < 0,05$; два – $p < 0,01$; три – $p < 0,001$. ОХС – общий холестерин, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СОД – супероксиддисмутаза, МДА- малоновый диальдегид, ед – единиц активности, усл. ед – условные единицы активности.

гается ни одной комбинацией существующих сегодня терапевтических средств для лечения ХСН с выраженной дисфункцией левого желудочка. Следует отметить, что выраженное антиишемическое и антигипоксическое действие аденоцина распространяется не только на миокард, но и на другие ткани, находящиеся при ХСН в состоянии гистоток-

сической гипоксии, в частности, почечную, что проявляется в мощном диуретическом эффекте уже в продолжение капельницы и сопровождается снижением содержания креатинина и мочевины (табл 6). Это позволяет уменьшать дозы мочегонных препаратов и, тем самым, снижать риск развития нарушений в электролитном балансе, что имеет большое

значение в случае сахарного диабета и хронической почечной недостаточности.

В продолжение инфузии аденоцина снимается и приступ ангинозных болей без существенного влияния на цифры АД, что позволяет применять препарат при гипотонии (в случае которой аденоцин способствует нормализации цифр АД). В обеих группах не отмечены достоверные изменения в показателях гемостаза, при повышенном уровне фибриногена фибринолитическая активность под воздействием аденоцина, по нашим предварительным данным, повышается.

Таким образом, включение короткого курса аденоцина в комплексную терапию ХСН с дисфункцией левого желудочка существенно уменьшает симптомы ХСН и замедляет процесс ремоделирования сердца. Эти результаты полностью совпадают с данными, полученными в многоцентровых исследованиях RADIANCE и PROVED, в которых было показано, что в случае включения в комбинацию ингибиторов АПФ,

β-адреноблокаторов и диуретиков сердечного гликозида, удастся существенно улучшить клиническую картину и повысить в пределах до 6 % фракцию выброса ЛЖ. В отличие от стандартной терапии, применение аденоцина в продолжение 10–14 дней оказывает не только более быстрое и выраженное влияние на симптомы ХСН, но и инициирует деремонирование сердца: существенно уменьшается КСР и постнагрузка на ЛЖ, повышается скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, фракции выброса и, что особенно важно, улучшается диастолическая функция и состояние эндотелиальной системы сердца, содержание в плазме крови вазоконстрикторного эндотелина-1 уменьшается на 54 %, существенно не отличаясь от уровня, наблюдаемого у практически здоровых добровольцев.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать аденоцин в качестве препарата выбора в лечении ХСН.

Литература

- Амосова Е.Н., Кольченко В.В. Функциональное состояние миокарда у больных с дилатационной кардиомиопатией по данным велоэргометрического теста в сочетании с эхокардиографией // Кардиология. — 1994. — № 7. — С.47–50.
- Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян Е.А. и соавт. Рациональная фармакоррекция синдрома системного воспалительного ответа у больных ИБС со сниженной сократительной функцией сердца // Бюлл. НЦССХ им.А.Н.Бакулева. Сердечно-сосудистые заболевания. — 2008. — № 2. — С.
- Карсанов Н.В., Галенко-Ярошевский П.А., Сукоян Г.В. Сердечные гликозиды. М. Медицина. 2006.
- Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Джибгашвили И.К., и др. Патопатология действия рефрактерина на резервные возможности и метаболизм миокарда при его перегрузке на фоне токсико-аллергического миокардита // Пат. физиол. — 1999. — № 4. — С.10–13.
- Ольбинская Л.И. Современные представления о патогенезе сердечной недостаточности и ее лечении // Российск. Мед. вестн. — 2000. — № 2. — С.4–9.
- Палеев Н.Р., Санина Н.П., Сукоян Г.В., Карсанов Н.В. Действие нового кардиотропного препарата рефрактерина и антигипоксического, антиишемического средства энергостима на некоторые биохимические показатели крови и биоптатов в процессе лечения сердечной недостаточности // Мат. Всерос. конф. «Прикладные аспекты исследования скелетных, сердечных и гладких мышц». Пушино. — 1996. — С. 125–126.
- Ahmed A., Rich M.W., Love T. E., et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial // Eur. Heart J. 2006. — Vol. 27. — P. 178–186.
- Bortell R., Moss J., McKenna R.C., et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and its metabolites inhibit T-lymphocyte proliferation: role of cell surface NAD glycohydrolase and pyrophosphatase activities // J. Immunol. 2001; 167: 2049–2059.
- Cody R.J. Management of refractory congestive heart failure // Am. J. Cardiol. — 1992. — V. 69. — P.141G–149G.
- Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling — Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper From an International Forum on Cardiac Remodeling // JACC. — 2000. — V. 35. — P. 569–580.
- Cowburn P.J., Cleland J.G.F., Coats A.I.S., Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure // Eur. Heart J. — 1998. — V. 19. — P. 696–710.
- Davies S.W., Fussell A.L., Jordan S.L., et al. Abnormal diastolic filling patterns in chronic heart failure — relationship to exercise capacity // Eur. Heart. J. — 1992. — V.13. — P.749–757.
- Dhalla N.S., Melissas R., Dent, Paramjit S. Tappia, et al. Subcellular Remodeling as a Viable Target for the Treatment of Congestive Heart Failure // J Cardiovasc Pharmacol Ther. — 2006. — Vol. 11. — P. 31–
- Hasko G., Sitkovsky M.V., Szabo C. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. TRENDS in Pharmacol. Sources. 2004; 25: 152–157.
- Heitzer T., Baldus S., von Kodolitsch Ysk. et al. Systemic Endothelial Dysfunction as an Early Predictor of Adverse Outcome in Heart Failure // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. — Vol.25. — P.1174–1179.
- Holubarch G. Left ventricular geometry, myocardial function and energetics of the dilated left ventricle // Herz. — 1991. — V.16. — P. 298–303.
- Gustafsson A.B., Gottlieb R.A. Heart mitochondria: gates of life and death // Cardiovasc. Res. — 2008. — Vol. 77. — P.334–343.
- Keith M., Geranmayegan A., Sole M.J., et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll Cardiol. — 1998. — V. 31. — P.1352–1356.
- Neubauer S., Horn M., Gramer M. et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy // Circulation. — 1997. — V.96. — P.2190–2196.
- Packer M., Garver J.R., Rodeheffer J.R., et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure // N.Engl. J. Med. — 1991. — V.325. — P.1468–1475.
- Pieske B., Maier L.S., Bers D.M., Hasenfuss G. Ca²⁺-handling and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ content in isolated failing and nonfailing heart myocardium // Circulation. — 1999. — V.85. — P.38–46.
- Pillai J. B., Isbatan A., Imai S., Gupta M. P. Poly (ADP-ribose) Polymerase-1-dependent Cardiac Myocyte Cell Death during Heart Failure Is Mediated by NAD Depletion and Reduced Sir2 Deacetylase Activity // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. — P. 43121–43130.
- Saffitz J.E., Yamada K.A. Do alterations in intracellular coupling play a role in cardiac contractile dysfunction // Circulation. — 1998. — V. 97. — P. 630–632.
- Smith G. Matters of the heart: the physiology of cardiac function // Exp. physiol. 2007. — Vol.92. — P.973–986.
- Virag L., Szabo C. Purines inhibit poly (ADP-ribose) polymerase activation and modulate oxidant-induced cell death. FASEB J. 2001; 15: 99–107.

Поступила 15/07-2008

© Коллектив авторов, 2008.

119041, г. Москва, Ленинский проспект, 8. ГКБ № 1, отделение реабилитации больных ИБС. Маликову В.Е.