

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ КАРДИОПРОТЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А., Санина Н.П.

Кафедра терапии ФУВ, кардиопульмонологическое отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Это отчетливо продемонстрировано в классическом Фремингемском исследовании (1948-1988 г.г.): на долю ИБС и артериальной гипертензии (АГ) приходится 78% всех случаев данного осложнения.

В последние годы возросла роль некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ), как причины развития ХСН. Так, по данным трёх крупных исследований – Фремингемского, SOLVD и DJG (1971, 1993, 1996), НЗМ являлись причиной ХСН в 5 (1971) – 14,1% (1996) случаев. Основными формами НЗМ, приводящими к тяжёлой стойкой сердечной недостаточности (ЗСН), являются диффузные миокардиты и ДКМП.

Остановимся на некоторых современных аспектах механизма развития ХСН у больных ИБС и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

В настоящее время большое значение придаётся апоптотическим процессам. Апоптоз – запрограммированный процесс активного саморазрушения клетки. Гипоксия, ишемия, перегрузка клетки кальцием, воспаление и токсическое воздействие могут инициировать апоптоз кардиомиоцитов.

Транзиторная дисфункция ЛЖ, которая сохраняется после его реперфузии и не сопровождается необратимым повреждением, с последующим восстановлением коронарного кровотока, носит название «оглушение» миокарда (Braunwald E. et. al., 1982). Существует ряд ситуаций, при которых «оглушение» миокарда представляет непосредственную опасность (нестабильная стенокардия, ишемия при физической нагрузке и др.), требует своевременного распознавания и лечения.

При длительной хронической гипоперфузии миокарда, когда кардиомиоциты сохраняют свою жизнеспособность, но снижена их сократительная функция на уровне региональной или глобальной дисфункции, развивается состояние, «спящего или гибернированного» миокарда.

Оба состояния миокарда могут принимать участие в развитии СН, однако, они принципиально обратимы, с полным или частичным устранением миокардиальной дисфункции.

Механизмы, лежащие в основе развития «гибернированного» миокарда, принципиально те же, что происходят в ишемизированных миоцитах при хронической «гипоперфузии».

В последние годы существенная роль в патогенезе ХСН придаётся ремоделированию сердца и сосудов. Под «ремоделированием сердца» понимают изменения в структуре и геометрии камер сердца, оно чаще предшествует кли-

ническому проявлению СН, может самостоятельно усиливать систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков, негативно влиять на качество жизни и выживаемость больных. Ремоделирование означает процесс перестройки существующей структуры, нарушения функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку или потерю функционирующего (работающего) миокарда, сопровождается прогрессирующим увеличением массы миокарда, дилатацией полостей, изменением геометрических параметров желудочков (Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990).

Если изначально ремоделирование сердца исследователи связывали только с постинфарктным кардиосклерозом, то в настоящее время этот процесс рассматривается в общепатогенетическом плане, экстраполируется на многие заболевания сердца. В этом плане ДКМП является еще более наглядной моделью ремоделирования сердца.

Кроме того, нам представляется важным остановиться также на некоторых анатомо-морфологических особенностях, играющих несомненную роль в формировании СН при ХИБС. Следует отметить роль дистального коронарного атеросклероза с формированием диффузного кардиосклероза, т.е. того состояния, которое именуется в современной международной номенклатуре весьма дискуссионным термином «ишемическая кардиомиопатия», а также тесно связанную с обозначенным субстратом митрально-трабекулярную дисфункцию.

Изменение геометрии сердца, его шаровидная форма, прогрессирующая кардиомегалия при ДКМП способствуют прогрессированию СН через механизм митрально-трикуспидальной регургитации.

Отмеченные анатомические факторы самым негативным образом влияют на гемодинамические параметры, способствуя прогрессированию ХСН.

Наконец, нельзя не указать на провоцирующую роль аритмий, особенно жизнеопасных желудочковых нарушений ритма высоких градаций. Аритмогенный фактор может играть важную, а иногда и самостоятельную роль в развитии и нарастании СН при ХИБС и ДКМП.

В свете сказанного выше понятен интерес к новому направлению в клинической кардиологии - кардиопротекции, т.е. «защите сердца путем снижения или предотвращения его повреждений» (Kubler W., Naas M., 1996). Одним из видов кардиопротекции является фармакологическая, включающая использование в терапевтическом арсенале ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ) и, особенно, триметазидина (предуктала) и др.

Именно в плане возможной фармакологической кардиопротекции рассматривается роль воздействия иАПФ - периндоприла (престариума), некоторых БАБ и триметазидина (предуктала) в лечении СН при ХИБС и ДКМП.

По меткому высказыванию известного кардиолога E. Braunwald (1992), «Ингибиторы АПФ - краеугольный камень в лечении ХСН». Основные требования, предъявляемые к иАПФ: эффективность, простота подбора адекватной дозы, отсутствие побочных действий, хорошая переносимость, доступность.

Всем этим требованиям удовлетворяет ряд препаратов иАПФ, в том числе периндоприл. Нами были выявлены определенные преимущества терапии данным препаратом по сравнению с капотеном при СН. Препарат использовался в стандартных дозах: 2-4-8 мг/сут. В исследование были включены 36 больных с II-IV ФК СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). У 16 из них были НЗМ - диффузные миокардиты (ДМ) и ДКМП, у 20 - ИБС. У больных с исходно высоким III-IV ФК СН по НУНА он снизился более чем в 50% случаев.

Под влиянием обоих препаратов происходило умеренное снижение ударного объема (УО), уменьшение ОПСС - от 15% (более отчетливое при использовании периндоприла). Отмечены и однонаправленные сдвиги конечно-диастолического (КДР), конечно-систолического размера (КСР) и толщины задней стенки ЛЖ в систолу. Однако уменьшение линейных параметров ЛЖ было более значимым при лечении периндоприлом.

О возрастании сократительной функции миокарда на фоне лечения периндоприлом свидетельствовали достоверное увеличение ФВ (соответственно с 41,1 до 58,6%) и степени систолического укорочения переднезаднего размера ЛЖ. Следует особо подчеркнуть позитивные сдвиги диастолических параметров, которые произошли под влиянием терапии данным препаратом.

Чрезвычайно важным свойством иАПФ (периндоприла) является определенный усиливающий (триггерный) эффект при сочетанном его использовании с другими препаратами, применяемыми при лечении СН (нитраты, диуретики, сердечные гликозиды и др.)

Следовательно, периндоприл, улучшая систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, параметры центральной гемодинамики, увеличивал толерантность больных к физической нагрузке. В процессе более длительного наблюдения уменьшались ММЛЖ и объем полости ЛП, тем самым замедлялись процессы «ремоделирования» ЛЖ. Нами обнаружены определенные позитивные свойства препарата, по сравнению с иАПФ первого поколения - капотеном. Они заключались в отсутствии критического снижения АД при назначении первой дозы, большей эффективности в плане воздействия на параметры центральной гемодинамики, в простоте подбора адекватной дозы, хорошей переносимости и практическом отсутствии побочных эффектов.

Кардиопротективное действие иАПФ при ХИБС и ХСН связывают с предупреждением или замедлением патологического ремоделирования ЛЖ - изменением структуры и морфологии миокарда, объема и формы ЛЖ, что связы-

вают с гемодинамической разгрузкой сердца при уменьшении постнагрузки, снижении ОПСС и преднагрузки. Имеют значение и трофические эффекты иАПФ: при их назначении снижается активность ангиотензина II в тканях сердца и эндотелии сосудов. Определенное значение имеет антиишемическое действие иАПФ, уменьшение массы миокарда ЛЖ при улучшении его перфузии, снижение симпатической стимуляции сердца. Сосудопротективное действие иАПФ заключается в антипролиферативном эффекте, воздействии на нейтрофилы и мононуклеары. Кроме того, кардиопротекция обусловлена способностью иАПФ активировать тромболитическую систему, влиять на нейрогуморальные механизмы, активация которых происходит при ишемии миокарда и может стимулировать патологическое ремоделирование сердца.

Применение БАБ при СН прошло тернистый путь - от полного игнорирования до чрезмерного увлечения. Использование бета-блокаторов при СН основано на подавлении гиперактивации вазоконстрикторных гормональных систем - РААС и САС. Раннее прогрессирующее увеличение концентрации катехоламинов (норадреналина) в крови обычно коррелирует с тяжестью СН. Благоприятные эффекты БАБ при СН заключаются в восстановлении регуляции рецепторов, защите миокарда от токсического (повреждающего) действия катехоламинов, снижении стимуляции сосудосуживающих систем и факторов (РААС, вазопрессин, эндотелин), усилении коронарного кровотока при вазодилатации, в антиангинальном эффекте с предупреждением гипертрофии миоцитов, антиоксидантном действии и др.

В серии рандомизированных исследований (Waagstein F. et al., 1997) показано уменьшение смертности от ХСН, обусловленной ДКМП, и любого другого происхождения при добавлении БАБ к традиционной терапии. Так, смертность сократилась на 48 и 25% при использовании бисопролола и карведилола.

Нами также накоплен опыт применения БАБ при ХСН, обусловленной ДКМП и ХИБС. Анализу подвергнуто 46 больных ДКМП и ХИБС с СН III-IV ФК. Все они получали бета-блокаторы, наряду с традиционной кардиотропной терапией, включающей иАПФ, сердечные гликозиды, периферические вазодилататоры, метаболические препараты и др. В основном, использовали атенолол, а в последнее время - метопролол и бисопролол. Подтверждено, что опасность применения БАБ при ХСН явно преувеличена. Собственные данные показали, что снижение сократимости и сердечного выброса (СВ) отмечалось лишь в первые дни назначения препарата. Подобный изначальный негативный эффект БАБ полностью нивелировался постепенным, медленным титрованием дозы. Так, назначение атенолола начинали обычно с дозировки 0,25 мг в сутки.

Отработаны схемы назначения БАБ при ХСН:

- ✓ для метопролола (корвитола) первая доза - 5 мг, 1 нед. - 10мг, 2 нед. - 15 мг, 3 нед. - 30мг, 4 нед. - 50мг, 5-15 нед. - 75-150мг.;
- ✓ для бисопролола первая доза - 1,25мг, 1 нед. - 1,25мг, 2 нед. - 2,5мг, 3 нед. - 3,75мг, 4 нед. - 5мг, 5-15 нед. - 7,5-10мг.;

Следует специально остановиться на кардиоселективном БАБ – атенололе, наиболее широко используемом в России и не применявшемся ранее в упомянутых рандомизированных исследованиях.

При лечении СН мы начинали титрование препарата с дозы 6,25 мг, увеличивая ее каждые 3-5 дней на 6,25 мг (максимальная его суточная доза при ХСН не превышала 50 мг). Подобное использование препарата позволяло избежать резкого снижения АД, прогрессирования СН, оно сопровождалось постепенным возрастанием ФВ, снижением конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объёмов, улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ.

Аналогичные (даже более значимые!) позитивные изменения гемодинамики получены нами в последнее время при применении метопролола.

Таким образом, с конца 90-х годов БАБ стали одним из основных средств (наряду с иАПФ, мочегонными, гликозидами) лечения ХСН. Лечение можно начинать с малых доз (в среднем 1/8 терапевтической) с медленным, растянутым по времени, титрованием. Наиболее выражен их эффект у больных с тяжелой ХСН III-IV ФК, ФВ < 30%.

Назначение БАБ обычно является дополнением к комбинированной терапии ХСН, совместно с иАПФ, мочегонными, мононитратами и др. Соблюдение отмеченных условий позволяет избежать осложнений и усиливает эффективность лечения бета-адреноблокаторами ХСН.

Кардиопротективное действие БАБ заключается в том, что при их назначении метаболизм ишемизированного миокарда сдвигается в сторону преимущественной утилизации глюкозы, вместо потребления свободных жирных кислот. При этом повышается содержание креатинфосфата и АТФ, уменьшается продукция лактата.

Кардиопротекторные свойства наиболее выражены у селективных и липофильных Б-1-АБ. Селективность и липофильность препарата имеют существенное значение при выборе БАБ. Это особенно важно для лечения пациентов с ХИБС и ХСН, при наличии у них повышенной эктопической активности, с высоким риском злокачественных желудочковых аритмий.

Ранее при лечении ИБС практически не учитывались изменения в миокарде, связанные с ишемией. Известно, что весьма активные антиангинальные препараты (АП) недостаточно защищают миокард (миоциты) от последствий ишемии. Отсюда понятен большой интерес к новому подходу в лечении ИБС - цитопротекции миокарда, т.е. противодействию метаболическим проявлениям ишемии.

Триметазидин в дозе 3 табл. - 60 мг в сутки может оказывать кардиопротективный эффект, связанный с его способностью поддерживать достаточные уровни фосфокреатина и АТФ при ишемии миокарда, стабилизировать рН внутри клеток, препятствуя развитию внутриклеточного

ацидоза ишемизированного миокарда, ограничивать накопление неорганического фосфата натрия и кальция внутри клеток, уменьшать повреждение мембран, вызываемое свободными радикалами. Все эти далеко не полностью перечисленные эффекты предуктала, могут быть полезны при СН, обусловленной ИБС.

Следует подчеркнуть отсутствие негативного влияния препарата на показатели гемодинамики, превосходный профиль безопасности предуктала с практическим отсутствием противопоказаний, хорошее взаимодействие с другими лекарствами, тенденцию к потенцированию и пролонгированию действия ряда препаратов, сокращению числа вызываемых ими побочных эффектов (иАПФ, сердечные гликозиды, АП и др.). Отмечена целесообразность применения предуктала при СН в пожилом возрасте, у больных сахарным диабетом, при тяжелых формах ИБС, сопровождающихся СН (ишемическая КМП), ДКМП.

Триметазидин в дозе 60 мг/сут. был использован нами у 61 больного ИБС I-IV ФК стенокардии, из них у 22 пациентов была СН II-IV ФК. Мужчин было 32, женщин – 29. Существенного изменения основных гемодинамических параметров (АД сист., диаст., среднего, ЧСС), показателей креатинина, концентраций К⁺ и Na⁺ под влиянием лечения не отмечено. Выявлено значимое сокращение числа эпизодов ишемии миокарда, количества таблеток нитроглицерина, улучшались ФК стенокардии и качество жизни. Кроме того, под влиянием предуктала увеличилась толерантность к физической нагрузке, длительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST.

Показатели центральной гемодинамики, определяемые методом ЭхоКГ, у больных СН, на фоне терапии предукталом, имели лишь определённую тенденцию к улучшению.

Таким образом, принцип использования триметазидина при СН, обусловленной ИБС, ДКМП, заключается в поддержании аэробного гликолиза в ишемизированных и дистрофически изменённых кардиомиоцитах при максимально эффективном использовании остаточного кислорода. Это достигается за счёт поддержания активности пируватдегидрогеназы, уменьшения окисления свободных жирных кислот. Следовательно, триметазидин способствует переключению метаболизма клеток при ишемии, гипертрофии и дилатации от энергетически невыгодного окисления жирных кислот к более рентабельному – окислению глюкозы.

Менее выраженным, как и предполагалось, оказался чисто гемодинамический аспект действия препарата при СН, обусловленной ИБС и ДКМП. Следовательно, определяющим механизмом его действия является метаболический, кардиопротективный.

Мы коснулись лишь ряда относительно новых аспектов лечения ХСН при ИБС и ДКМП. Требуется дальнейшее накопление сведений, в том числе по фармакологической кардиопротекции при СН.

поступила

* * *