



УДК 616.12: 616.379

## **ЛОКАЛЬНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИБС: РОЛЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ТЕРАПИИ**

**М.И. КОЖИН<sup>1</sup>, О.В. ЛОМАКИНА<sup>1</sup>  
О.А. ЕФРЕМОВА<sup>2</sup>, О.И. ШУШЛЯПИН<sup>1</sup>  
И.Н. ДОБРОВОЛЬСКАЯ<sup>1</sup>  
П.И. РЫНЧАК<sup>1</sup>, С.А. КРАПИВКО<sup>1</sup>  
С.А. ЛАЗАРЕВА<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> Харьковский национальный  
медицинский университет

<sup>2)</sup> Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет

e-mail: oleg\_shu@rambler.ru

В статье изложены концептуальные и практические взгляды на механизмы формирования сердечной недостаточности у больных ИБС, в частности, показана роль симпатической гиперреактивности как фактора миокардиальной недостаточности, включая прямой кардиотоксический эффект катехоламинов, сопряженный с эффектами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая определяет системную вазоконстрикцию, увеличение кислородного запроса миокарда и ухудшение комплаенса – диастолической дисфункции. На основе этих данных обосновано применение бета-адреноблокаторов – метопролола, бисопролола, карведилола, которые при курсовой терапии в режиме их титрования улучшали клиническое и функциональное состояние миокарда, что повлияло на продолжительность и качество жизни больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (СН).

Ключевые слова: ИБС, сердечная недостаточность, симпатoadrenalовая, ренин-ангиотензиновая система, терапия бета-адреноблокаторами.

**Введение.** Наиболее важные эпидемиологические факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС) являются источником понимания предрасполагающих условий, факторов, механизмов атерогенеза и признаков ухудшения показателей функции левого желудочка, связанных с ИБС и сердечной недостаточностью (СН). Полученная эпидемиологическая информация о больших факторах риска ИБС и симптоматических показателях дала ключ к проведению исследований, выявляющих лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, ведущих к СН.

Очень важная информация, полученная в FramingHeartStudy, имеющая отношение к сердечной недостаточности, идентифицировала следующие клинические показатели: низкая или сниженная жизненная емкость легких, подтверждающая наличие диастолической дисфункции ЛЖ; тахикардия, снижение ударного объема сердца и кардиомегалия, указывающая на гипертрофию миокарда или дилатацию полостей сердца [7]. Ниже представлены клинические критерии СН (FramingHeartStudy).

Большие критерии:

- пароксизмальное ночное диспноэ;
- набухание шейных вен;
- застойные хрипы в легких;
- рентгенологические признаки кардиомегалии;
- острая сердечная недостаточность – отек легких;
- третий тон, создающий звук ритма галопа при аускультации;
- повышение центрального венозного давления (>16 см водн. ст.);
- время циркуляции ≥ 25 с;
- отек легких, застой во внутренних органах или кардиомегалия на вскрытии;
- потеря веса ≥ 4,5 кг за 5 дней в ответ на лечение хронической СН.

Малые критерии:

- билатеральный отек голеней;
- ночной кашель;
- одышка при обычной физической нагрузке;
- гепатомегалия;
- плевральный выпот;
- снижение жизненной емкости легких на 33% от максимально регистрируемой;
- тахикардия (ЧСС ≥120 уд/мин);

Постановка диагноза СН требует наличия 1 или 2 больших и 2 малых критериев.



Согласно Фремингемскому и другим корпоративным исследованиям артериальная гипертензия (АГ) и ИБС являлись ведущими причинами СН. Эти заболевания часто сочетаются у больных с СН. Поэтому их вторичная профилактика и коррекция артериального давления (АД) являются высокоприоритетными задачами лечения СН. Анализ 21 рандомизированного исследования показал, что у 65% больных с синдромом СН в его основе лежала ИБС. Причиной развития СН при ИБС является несостоятельность миокарда для удовлетворения кислородной потребности вследствие снижения насосной функции сердца на фоне перенесенного инфаркта миокарда или стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. При этом для прогрессирования СН имеют значение размеры некроза миокарда, наличие аневризмы сердца и, как следствие, нарушение внутрисердечной гемодинамики, ведущее к истощению миокарда. Имеет значение для развития СН и «зона риска» – участки ишемизированного миокарда, в которых был восстановлен кровоток и возможны реперфузионные метаболические повреждения (даже при небольшой зоне некроза), т.н. «оглушение» миокарда, сопровождающееся снижением сократимости миокарда проходящего характера. Полное восстановление кровотока сопровождается восстановлением сократимости. В случае наличия стенозирующего атеросклероза синдром «оглушения» сохраняется, происходит длительная перестройка метаболизма, ведущая к прогрессированию снижения сократимости миокарда даже при стабильном течении ИБС [21, 22].

СН и связанная с ней смертность остаются высокими, несмотря на современные достижения в лечении СН, что обосновывает необходимость ранней диагностики и лечения предрасполагающих факторов и заболеваний. Несмотря на широкое применение реваскуляризационных оперативных вмешательств и более активное лечение, артериальная гипертония и сердечная недостаточность остаются высоко преобладающими в большинстве развитых стран мира. Большинство случаев хронической СН имеют место в конечной стадии неконтролируемой АГ, ИБС или пороков сердца. Число случаев СН повышается с возрастом, особенно на фоне ИБС, в том числе и как результат выживания пациентов после инфаркта миокарда (ИМ). У больных с АГ и ИМ риск развития СН повышается в 5-6 раз, в то время, как стенокардия повышает его не менее чем в 2 раза. Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) повышает риск развития СН в 2-3 раза.

Сердечная недостаточность с позиций локальных и системных факторов развития и прогрессирования рассматривается на основе нескольких концепций, одна из которых – так называемая кардиоренальная, в основе ее патогенеза лежит задержка электролитов и воды почками, сочетающаяся с нарушением перфузии почечных клубочков, определивших внедрение в ее лечение диуретиков [26].

В последние годы установлено, что функция ренин-ангиотензиновой системы (РАС) имеет более широкий диапазон, чем предлагалось ранее. Она принимает непосредственное участие в регуляции иммунного ответа, и практически все иммунокомпетентные клетки экспрессируют на поверхности рецепторы альдостерона и ангиотензина II (АII) 1-го типа (AT<sub>1</sub>-R). Помимо того, АII и альдостерон обладают пролиферативным и митогенным влиянием на различные клетки, регулируют их рост, пролиферацию и дифференциацию. Благодаря этому, РАС участвует в репарации тканей, в восстановлении их функции после повреждения. В то же время длительная устойчивая гиперфункция РАС сопровождается развитием неблагоприятных эффектов и лежит в основе развития и прогрессирования различных патологических состояний, прежде всего патологии почек и сердечно-сосудистой системы вплоть до развития почечной и сердечной недостаточности [9].

Результаты клинических и экспериментальных исследований последних лет не оставляют сомнений в том, что повышение активности РАС в значительной мере определяет развитие важнейших форм кардиоваскулярной патологии, прежде всего ИБС и атеросклероза, являющегося ее патогенетической основой, артериальной гипертонии и метаболического синдрома, которые относятся к числу важнейших факторов риска развития ИБС, а также сердечной недостаточности [17].

Однако улучшение при помощи фармакотерапии может быть достигнуто и у больных с тяжелой СН, независимо от этиологических причин. При этом актуальным является поиск медикаментозных средств для коррекции нейрогуморальных процессов с целью улучшения эндотелиальной дисфункции.

Второй подход в объяснении механизмов гиперфункции РАС определяет гемодинамическая модель, в соответствии с которой происходит снижение насосной функции сердца в сочетании с нарушениями периферического кровообращения, увеличение пред- и постнагрузки, что дало основание к применению вазодилататоров и прямых инотропных средств (амринона, милринона, добутамина, пр.) [18].

Появление нейро-гуморальной модели развития СН было наиболее обоснованной, определившей увеличение выживаемости больных при лечении ИАПФ. Клинические плацебо-контролируемые рандомизированные исследования были связаны с успехами патофизиологии и биохимии в изучении ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпато-адреналовой, кинин-

простагландиновой систем при различных проявлениях СН. С помощью этой модели было получено объяснение причин возникновения патологического моделирования сердца и сосудов, лежащих в основе развития и прогрессирования СН [4].

Дальнейший прогресс клинических исследований связан с целенаправленным поиском истинных причин развития и прогрессирования СН, основанный на представлениях об иммунной активации и системном аутоиммунном воспалительном процессе как маркеров отрицательного прогноза и более высокого риска кардиоваскулярных изменений. В соответствии с рядом концепций иммунной теории патогенеза происходит неспецифическая активация макрофагов и моноцитов в плазме и межтканевой жидкости, реализующаяся при тяжелых расстройствах микроциркуляции, являясь индуктором синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих развитие специфической дисфункции, связанной с нарушением гемодинамики, эндотелиальной и миокардиальной функции [1].

Исследование этой проблемы связано с изучением про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, клеточных рецепторов апоптоза и ростковых факторов.

При СН возникает дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов [16]. Исследование концентрации провоспалительных цитокинов в плазме (ИЛ-6, ИЛ-8, альфа<sub>1</sub>-ФНО) и содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, бета-1-трансформирующий фактор роста) у больных СН показал повышение содержания в плазме крови содержания  $\alpha_1$ -ФНО и ИЛ-6, а также их рецепторов, в частности  $\text{gp130}$ . У больных тяжелой застойной СН обнаруживают существенное снижение противовоспалительных цитокинов, при этом уровень ИЛ-10 отрицательно коррелировал с содержанием  $\alpha_1$ -ФНО. Повышение активности ИЛ-6 и  $\alpha_1$ -ФНО негативно влияло на величину продукции эндотелием содержания оксида азота (расслабляющего фактора эндотелия, NO). Нарушение образования противовоспалительных цитокинов не зависело от этиологии СН и было более выраженным при тяжелом течении СН и дисфункции ЛЖ.

Влияние лечебной тактики на интенсивность иммуновоспалительной реакции у больных СН показало, что существует дозозависимый эффект эналаприла относительно уменьшения избыточного уровня цитокинов в крови больных с дисфункцией ЛЖ. Эналаприл в дозе 40 мг/сут. интенсивно снижал активность ИЛ-6 в течение 6 недель терапии СН. Однако, несмотря на длительный прием эналаприла в высоких дозах, у больных не исчезали признаки иммунной активации, ассоциированные с высоким титром  $\alpha_1$ -ФНО, ИЛ-6, растворимых адгезивных молекул (sVCAM-1), неоптерина, моноцитарного хемоаттракторного протеина, sP-селектина. Именно эти последние процессы лежат в основе прогрессирования СН, несмотря на прием ИАПФ. Так, у больных с СН III – IV ФК обнаружено повышение содержания в крови  $\alpha_1$ -ФНО, С-реактивного протеина, неоптерина и простагландина  $E_2$  (ПГЕ<sub>2</sub>) [12].

Терапия, правильно подобранная и патогенетически обусловленная, может существенно продлевать жизнь пациентов с СН.

Вопрос первичной профилактики сердечной недостаточности, как одного из приоритетов современной кардиологии, предупреждения клинически манифестированной СН, не вызывает сомнений и обусловлен несколькими существенными факторами гуманитарного, медико-социального и экономического характера. Первичная профилактика СН может быть достигнута за счет влияния на широкий спектр детерминант формирования и прогрессирования систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в рамках современного патогенетического лечения ИБС и АГ. В связи с этим особое место занимают ингибиторы АПФ как препараты, обладающие наиболее доказанным и патогенетически многоплановым влиянием на развитие СН у всех основных групп больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15].

Раньше ИБС была приоритетной областью для применения гипополипидемических средств, в последние 4-5 лет применение этих средств позволило на 25% снизить смертность от осложнений ИБС. Намечился экспоненциальный рост в использовании статинов. В настоящее время сердечная недостаточность является приоритетной областью для применения препаратов этого класса [10]. Тем не менее, применение статинов не всегда оптимально.

Предпосылками для назначения статинов при ИБС являются как их липидные, так и нелипидные эффекты: уменьшение иммунного воспаления, уменьшение активации пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, уменьшение эндотелиальной дисфункции, предупреждение тромбообразования (агрегации, плазменной гиперкоагуляции) [16].

Описаны случаи улучшения функции «оглушенного» миокарда у больного с СН, развившейся вследствие ИБС, при применении высоких доз симвастатина (20-80 мг) в течение 4 недель, выразившегося в улучшении глобальной сократимости левого желудочка, повышении ФВ с 26% до 36% и снижения КДО с 230 мл до 153 мл через 12 последующих недель в условиях продолжающейся терапии симвастатином. Авторы считают, что успех применения больших доз симвастатина связан с улучшением эндотелиальной функции. Но, как считают авторы, эта гипотеза должна быть проверена в больших проспективных исследованиях. Симвастатин предупреждает в эксперименте воспаление, вызванное каррагенином. На культуре эндотелия и макрофагов установлено его иммуномодулирующее, в частности, иммуносупрессорное действие,



приводящее к подавлению активирования Т-лимфоцитов. В клинике показано, что симвастатин повышает выживаемость больных после пересадки сердца. Учитывая, что происхождение, рост, дестабилизация и разрыв атеросклеротической бляшки во многом зависит от процесса воспаления, противовоспалительная роль статинов вносит вклад в предупреждение и прогрессирование атеросклероза [13].

СН характеризуется эндотелиальной дисфункцией и повышением активности воспалительного процесса. Исследованиями последних лет доказана особая роль цитокинов и острофазовых протеинов в патогенезе СН. Эти маркеры ответственны за процессы репарации. Существует корреляция между активностью воспалительных маркеров, концентрацией их в плазме и клиническим состоянием пациента. Базируясь на концентрации цитокинов, уровне СРБ, можно прогнозировать прогрессирование заболевания. Фармакологическая коррекция воспалительных маркеров (интерлейкинов, ТНФ-альфа, СРБ) может значительно улучшать клиническое состояние больных даже при прогрессировании болезни. СРБ может играть существенную роль в прогрессировании СН и быть предвестником развития СН. Применение препаратов, оказывающих влияние на СРБ, интерлейкины и ТНФ-альфа, может существенно улучшить клиническое состояние и качество жизни больных с СН [3].

Изучено влияние краткосрочного приема аторвастатина на дисфункцию эндотелия у больных с СН при нормальном уровне холестерина. Статины восстанавливают эндотелиальную функцию и, обладая противовоспалительным свойством, улучшают вазодилаторную реакцию на реактивную гиперемия. При этом маркеры воспаления (ТНФ $\alpha$ , IL-6) и молекулы адгезии (сVCAM-1) существенно снижаются, независимо от уровня липопротеидов [19].

Одной из причин прогрессирования СН является неадекватная активация вазодилатирующих и вазоконстрикторных систем, которая приводит к нарушению тонуса и чувствительности сосудов, способствуя вазоконстрикции и гипоперфузии, прогрессирующему нарушению функции эндотелия. Основные причины развития эндотелиальной дисфункции при СН обусловлены как длительно существующей гемодинамической перегрузкой артерий, повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системы, что проявляется изменением реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой действия брадикинина и связанной с ним системы эндотелин-релаксирующего фактора (ЭРФ) – NO [23].

Негативные эффекты гиперактивности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы проявляются в тахикардии и являются следствием симпатической гиперреактивности. Синусовая тахикардия отражает попытки сердца поддержать гемодинамику на фоне фиксированно низкого ударного объема. Стойкая тахикардия ассоциирована с сокращением времени диастолической коронарной перфузии, повышением потребности миокарда в кислороде, диастолической дисфункцией и ухудшением энергоснабжения сердца. Тахикардия и кардиомиопатия с диастолической дисфункцией уменьшает производительность сердца, способствуя прогрессированию СН, ухудшая симптоматику и прогноз [5].

У здоровых в ответ на увеличение ЧСС компенсаторно растет скорость диастолического расслабления, чего не происходит у большинства больных с СН вследствие утраты диастолического резерва, и при этом необходимая скорость диастолического расслабления может быть достигнута только за счет увеличения давления наполнения желудочков.

Универсальный механизм кальциевой перегрузки кардиомиоцитов и повышение автоматизма являются главными факторами, за счет которых катехоламинами способны в значительной степени активизировать свое аритмогенное действие у больных с СН.

Общность механизмов аритмогенеза и кардиотоксического действия симпатической активации и ренин-ангиотензиновой системы могут быть в полной мере аннулированы кардиопротективными свойствами бета-адреноблокаторов в терапии СН.

В процессе развития медикаментозного лечения СН менялось понимание патогенеза о данной патологии. Сегодня можно говорить о развитии так называемой «тканевой» теории, изучении нарушений нейрогуморальной регуляции в тканях, когда внедряется ряд препаратов, воздействующих на локальные нейрогуморальные системы. Центральным звеном нейрогуморальной концепции сердечной недостаточности является процесс активации симпатoadреналовой (С-А) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАА). В начале развития СН компенсаторная перестройка нейрогормонального профиля в ответ на падение сердечного выброса приводит в последующем ее развития к дестабилизации, дезадаптации и быстрого прогрессирования заболевания. Негативные эффекты гиперактивации двух систем приводят к увеличению числа сердечных сокращений, сокращению времени диастолической коронарной перфузии, повышению потребности миокарда в кислороде, диастолической дисфункции и ухудшению энергоснабжения сердца. В этих проявлениях при нарушении сократимости и комплаенса (расслабления) миокарда единственным путем уменьшения кислородного запроса сердцем и нормализации диастолической функции сердца, а также уменьшения развития аритмогенных осложнений, оптимизации указанных показателей функциональной сердечно-



сосудистой несостоятельности становится возможной на основе применения бета-адреноблокаторов.

Применение определенных бета-адреноблокаторов (метопролол, карведилол, бисопролол) сегодня является общепризнанным стандартом комплексного лечения больных ХСН, обусловленной ИБС. Доказано, что эти препараты достаточно снижают смертность, частоту и длительность госпитализации, количество обращений за неотложной медицинской помощью, улучшают функциональное состояние больных.

Применение бета-адреноблокаторов позволяет сохранить структурную целостность адrenoцепторов и миокарда путем предупреждения нарастания цАМФ и  $Ca^{2+}$  внутри клетки, и эти их эффекты зависят от действия бета-адреноблокаторов на гемодинамику. Бета-адреноблокаторы снижают тяжесть миокардиальной ишемии и путем уменьшения ЧСС приводят к снижению кислородного запроса миокарда и удлиняют время коронарной перфузии за счет нормализации диастолической функции.

Применение метопролола и бисопролола свидетельствует о том, что продолжительная терапия СН этими препаратами приводит к увеличению сократимости миокарда за счет расслабления миокарда на фоне уменьшения конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка. Небивалол при продолжительном применении увеличивал ударный объем, лабетолол при дилатационной кардиомиопатии уменьшал периферическое сопротивление и увеличивал сердечный выброс при физической нагрузке [20].

Приведенный анализ свидетельствует, что отсутствие внутренней симпатомиметической активности и наличие дополнительных вазодилатирующих свойств – лучшие качества бета-адреноблокаторов при лечении сердечной недостаточности. Возможности ряда бета-блокаторов блокировать альфа-1-адреноцепторы и влиять на обмен оксида азота (небивалол) имеют дополнительное положительное значение [25].

#### **Клинические исследования эффективности бета-адреноблокаторов при сердечной недостаточности.**

Главное назначение бета-адреноблокаторов в клинике СН – это замедление прогрессирования заболевания и улучшение показателей выживаемости. Бета-адреноблокаторы не являются средством монотерапии больных СН и должны назначаться в комбинации с диуретиками, ингибиторами АПФ или дигоксинном. Добавление к стандартной терапии бета-адреноблокатора должно быть только при ликвидации декомпенсации и достижении стабилизации симптомов СН. Бета-блокаторы противопоказаны при брадикардии, бронхообструктивных заболеваниях, прогрессирующих синоаурикулярной и атриовентрикулярных блокадах.

Бета-адреноблокаторы не влияют существенно на переносимость нагрузки больными с СН. Наличие присущего для бета-адреноблокаторов негативного инотропного эффекта, отсутствие достоверного уменьшения толерантности к физической нагрузке расценивается как позитивный эффект.

Бисопролол назначается при среднетяжелой и тяжелой, рефрактерной к обычной терапии, СН различного происхождения. Доза бисопролола повышается с 1,25 до 10 мг в сутки [14].

Метопролол назначается у больных с СН II-III ФК по рекомендациям Нью-Йоркской Ассоциации Сердца в дозе с 5 до 100-150 мг в сутки, в процессе лечения достоверно увеличивалась фракция выброса левого желудочка и способность выполнять максимальную физическую нагрузку, улучшалось качество жизни, что сочеталось с улучшением симптоматики и уменьшением времени госпитализации [24].

Карведилол – бета-адреноблокатор с вазодилатирующей активностью в дозе 50 мг статистически достоверно увеличивал фракцию выброса левого желудочка, уменьшал конечно-систолический и диастолические объемы сердца, а также и уменьшал риск прогрессирования СН [8].

Общие рекомендации к назначению всех известных бета-адреноблокаторов сводятся к следующему: начальная доза препарата должна составлять около 1/8 от средней терапевтической. Дозу наращивают в 2 раза от исходной каждые 2 недели при условии хорошей переносимости на предыдущей ступени титрования. Начальная суточная доза для метопролола составляет в среднем 12,5 мг, бисопролола 1,25 мг и карведилола 3Б 125 мг. Оптимальной суточной дозой для метопролола считается 100-200 мг, бисопролола 10 мг, карведилола 50 мг. Тщательное и обязательное титрование позволяет избежать ухудшения симптоматики [24].

Прогнозирование эффектов метопролола у больных ИБС, осложненной СН II-IV ФК, наблюдается при значительных исходных отклонениях гомеостаза вазорегуляторов, а именно повышенной активности вазоконстрикторов и пониженной вазодилататоров, тогда как хороший терапевтический эффект при IV ФК отмечался при достаточной активности компенсаторных вазодилататорных механизмов, в целом оцениваемых на фоне базисной терапии метопрололом, получаемых в дозе 12,5-50 мг в течение 3 мес. по показателям уровней ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина, ПНУФ, инсулина, эндотелина I, тромбосана  $B_2$ , цГМФ, 6-кетоПГФ, I-альфа, брадикинина в крови, определяемых радиоиммунологическим/иммуоферментным методом, адреналина и норадреналина – флюорометрически. Так,



прогноз хорошего эффекта метопролола у больных ХСН III ФК определяли высокие уровни адреналина ( $\geq 6$  нмоль/л), инсулина ( $\geq 121$  пмоль/л), вазопрессина ( $\geq 9$  пг/л), ангиотензина II (25 нг/л), эндотелина 1 (19 пг/л), альдостерона ( $\geq 560$  пмоль/л), тромбоксана  $B_2$  ( $\geq 191$  нг/л), предсердный натрий-уретический фактор ( $\geq 19$  пмоль/л), а также возраст до 54 лет и относительно низкие уровни 6-кето ПГФ 1 альфа ( $\geq 70$  нг/л), цГМФ ( $\geq 5$  нмоль/л), брадикинина ( $\geq 12$  нг/л). Полученные значения прогностических коэффициентов свидетельствуют о том, что хороший терапевтический эффект метопролола наблюдается при значительных исходных отклонениях гомеостаза вазорегуляторов, в частности повышенной активности вазоконстрикторов и пониженной вазодилататоров. Этим предположительно можно объяснить то положение, что основным механизмом действия метопролола при ХСН является влияние на нейрогормональные механизмы вазорегуляции [2, 6, 11].

**Заключение.** Вступление медицины в эру плацебо-контролируемых и доказательных исследований приводит нас к заключению о важности роли нейрогуморальных систем, определяющих направленность компенсаторных механизмов при СН и определяющих тактику и стратегию общепринятых лечебных мероприятий, направленных как на облегчение симптомов заболевания, так и на восстановление утраченных функций и трудоспособности, улучшая качество жизни.

Современные представления о механизмах формирования и прогрессирования сердечной недостаточности указывают на дисбаланс вазопрессоров и вазодилататоров, когда симпатическая гиперактивность является главным фактором прогрессирования миокардиальной недостаточности, включая прямой кардиотоксический эффект катехоламинов и ангиотензина II с увеличением кислородного запроса миокарда и ухудшением комплаенса (расслабления) миокарда – ухудшения диастолической функции.

Иммуновоспалительная концепция формирования и прогрессирования СН в полной мере отвечает новым подходам объяснения патогенеза данного осложнения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, дополняя ранее развиваемые концепции на том основании, что некоторые цитокины способны модулировать уровень продукции нейромедиаторов, а интерлекин-1-бета, относящийся к классу противовоспалительных цитокинов, индуцирует синтез бета-фракции натрийуретического пептида в культуре ткани. Повышение концентрации альфа-1-ФНО и его растворимых рецепторов в плазме крови отрицательно коррелирует с массой тела, максимальным потреблением кислорода и отношением кортизол/дегидроэпиандростерона. Повышение уровня альфа-1-ФНО тесно ассоциировано с индексом катаболических процессов, в значительной степени определяющих тяжесть состояния больных с СН в поздних стадиях.

У больных ХСН тяжесть заболевания тесно и прямо коррелирует со степенью нарушения гомеостаза нейрогормональных механизмов вазорегуляции, и обоснование критериев прогноза эффективности лечения ХСН необходимо производить отдельно для каждой стадии ХСН. Так, хороший терапевтический эффект метопролола у больных II-III ФК наблюдается при значительных исходных отклонениях повышенной активности вазоконстрикции и пониженной активности вазодилататоров. У больных IV функционального класса ХСН хороший терапевтический эффект отмечается в случаях достаточной активности компенсаторных механизмов, преимущественно связанных с вазодилататорными механизмами.

Таким образом, рассмотрены динамические изменения нейрогуморального и иммунного статуса больных с дисфункцией левого желудочка у больных СН в результате применения существующих терапевтических программ, с акцентом на применении бета-адреноблокаторов.

#### Литература

1. Визир, В.А. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Украинський медичний часопис. – 1999. – № 6. (14). – С. 13-20.
2. Малая, Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
3. Сидоренко, Б.А. Клиническая фармакология и эффективность статинов / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенская, Ю.В. Сополева // Терапевтический архив. – 1996. – № 9. – С. 80-84.
4. Талаева, Т.В. Ренин-ангиотензиновая система в кардиоваскулярной патологии: возможности фармакологической коррекции / Т.В. Талаева, Т.В. Братусь // Украинський медичний часопис. – 2012. – № 1 (87). – С. 115-122.
5. Anderson, T.H. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion / T.H. Anderson, I.T. Meredith, A.C. Yeung et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 332. – P. 488-493.
6. Anker, S.D. Catecholamine level and treatment in chronic heart failure / S.D. Anker // Europ. Heart J. – 1998. – № 18 (Suppl. F). – P. 56-61.
7. Aukrust, P. The cytokine network in congestive heart failure: dysbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators / P. Aukrust, T. Ueland, E. Lien et al. // Eur. Heart J. – 1998. – № 19. – P. A170.
8. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group Effect of carvedilol, a vasodilator -  $\beta$ -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease // Circulation. – 1995. – № 92. – P. 212-218



9. Bomback, A.S. Interaction of Aldosterone and Extracellular Volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney Disease: A narrative Review / A.S.Bomback, P.J. Klemmer // Amer. J. Nephrol. – 2009. – № 30. (2) – P. 140-146.
10. Brophy, J.M. B-blockers in congestive heart failure. Bayesian meta-analysis / J.M. Brophy, L. Joseph, J.L. Rouleau // Ann. Intern. Med. – 2001. – № 134. – P. 550-560.
11. Goldstein, S. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study / S. Goldstein, B. Fagerberg, A. Hjalmarsen et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – № 38 (4). – P. 932-938.
12. Gullestad, L. Et. Effect of high vs low dose enalapril therapy on cytokines level in heart failure / L. Gullestad, P. Aukrust, T. Ueland // Europ. Heart J. – 1998. – № 19. – P. A468.
13. Keech, H. Tree-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study / H. Keech, R. Collins, S. MacMahon et al. // Eur. Heart J. – 1994. – № 15. – P. 650-657.
14. Krum, H. Beta-blockers in heart failure. The «new wave» on clinical trials / H. Krum // Drugs. – 1999. – № 58. – P. 203-210.
15. Leung, W.-H. Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / Leung W.-H., Lau C.P., Wong C.-K. et al. // Amer. Heart J. – 1990. – № 119. – P. 884-890.
16. Munger, M.F. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / Munger M.F., Johnson B., Amber L.J. et al. // Amer. J. Cardiol. – 1996. – № 77. – P. 723-727.
17. Nagase, M. Enhanced Aldosterone Signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors / Nagase M., Yoshida S., Shibata S. et al. // J. Amer. Assot. Nephrol. – 2006. – № 17 (12). – P. 3438-3446.
18. Packer, M. Effect of oral milrinone on mortality in severe heart failure / Packer M., Carver J., Rodeherrer R. et al. // New Engl. J. Med. – 1991. – № 325. – P. 1468-1475.
19. Swedberg, K. Initial experience with beta blockers in dilated cardiomyopathy / Swedberg K. // American J. Cardiol., 1993. – № 71. – P. 30C-38.
20. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet – 1999. – № 353. – P. 9-13.
21. The SOLVD Investigation. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // New Engl. J. Med. – 1991. – № 325. – P. 293-302.
22. The TRACE Study Group. The Trandolapril Cardiac Evaluation study: rationale, design and baseline characteristics of screened population // Amer. J. Cardiol. – № 73 (Suppl. P) – P. 44C-50C.
23. Vonkov, S. Increased sensitivity of human monocytes to lipopolysaccharide stimulation in congestive heart failure / Vonkov S., Stille-Siegener M., Grunbach I.M. et al. // Europ. Heart J. – 1998. – № 19. – P. A467.
24. Waagstein, F. Metoprolol prevents left ventricular dilatation and increases exercise ejection fraction to the same extent in idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy / Waagstein F., Wahlquist I., Andersson B. // Eur. Heart J. – 1999. – № 19. – P. 1722.
25. Wisenbaugh, T. Long-term (3 month) effect of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy / Wisenbaugh T., Katz I., Davis J. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – № 21. – P. 1094-1100.
26. Whaley-Connell, A. Mineralocorticoid Receptor Antagonism Attenuates glomerular filtration barrier remodeling in the transgenic Ren 2 rat / Whaley-Connell A., Habibi J., Wei Y. et al. // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. – 2009. – № 269 (5). – P. F1013-F1022.

## **LOCAL AND SYSTEM FACTORS OF DEVELOPMENT AND PROGRESS TO CARDIAC INSUFFICIENCY AT PATIENTS OF IHD: A ROLE OF BETA-ADRENOBLOCKERS IN THERAPY**

**M.I. KOZHIN<sup>1</sup>, O.V. LOMAKINA<sup>1</sup>  
O.A. EFREMOVA<sup>2</sup>, O.I. SHUSHLYPIN<sup>1</sup>  
I.N. DOBROVOLSKAYA<sup>1</sup>,  
P.I. RYNCHAK<sup>1</sup>  
S.A. KRAPIVKO<sup>1</sup>, S.A. LASAREVA<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> Khar'kov National Medical University

<sup>2)</sup> Belgorod National Research University

e-mail: oleg\_shu@rambler.ru

In the article conceptual and practical looks are expounded to the mechanisms of forming of cardiac insufficiency at patients of IHD, in particular, the role of sympatocal hyperreactivity is rotated as a factor of myocardial insufficiency, including direct carditoxic effects of catecholamines, renin attended with effects is an angiotensin-aldosterone systems, determining a system vasoconstriction, increase of oxygen query of myocardium and worsening of complaens – to diastolic disfunction. On the basis of these information application of beta-adrenoblockers is grounded – metoprolol, bisoprolol, karvedilol, which at course therapy in the mode of their divided improved the clinical and functional state of myocardium, that influenced on duration and quality of life of patients of IHD, by the complicated chronic cardiac insufficiency.

Keywords: IHD, cardiac insufficiency, sympatho-adrenal, renin-angiotensin-aldosterone system, therapy of beta-adrenoblockers