

Заключение

К настоящему времени вполне достаточно данных для рекомендации широкого сочетанного применения аспирина и клопидогреля у больных с острым коронарным синдромом, включая инфаркт миокарда, требующий тромболитической терапии. Подобное сочетание, используемое при подозрении на инфаркт миокарда, снижает риск смерти, а при краткосрочном применении клопидогреля (около двух недель) не сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений. У больных до 75 лет лечение должно начинаться с нагрузочной дозы клопидогреля (300 мг), а у больных старшего возраста в первый день следует ограничиться использованием стандартной дозы (75 мг).

Литература

1. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // *Lancet* 1996; 348: 771–5.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients // *Lancet* 1994; 343: 311–22.

3. Update of the ESC Guidelines on the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation // *Eur. Heart J* 24: 28–66, 2003.

4. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet* 1988; 2:349–360.

5. TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I findings // *N Engl J Med* 312:932–936, 1985.

6. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase 1: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase // *Circulation* 76:142–154, 1987.

7. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–1189.

8. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial // *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.

9. Scirica B.M., Sabatine M.S., Morrow D.A., et al. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction. The ECG CLARITY-TIMI 28 study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, Vol. 48, № 1, p. 37–42.

10. Kirtane et al. Differences Between Streptokinase and Fibrin-Specific Therapy When Co-Administered with Adjunctive Clopidogrel: A CLARITY-TIMI 28 Substudy. AHA 2005 (Presentation 2692).

Особенности патогенеза и терапии хронической сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии

М.А. Гуревич

Кафедра терапии ФУВ, I терапевтическое отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

В последнее время повышенное внимание привлекают некоронарогенные заболевания миокарда (НЗМ). На их долю приходится примерно 8–10 всех заболеваний системы кровообращения (собственные данные). Прогноз больных НЗМ определяют прогрессирующие нарушения гемодинамики, тяжелые расстройства ритма и проводимости. Среди НЗМ, наиболее часто обуславливающих развитие сердечной недостаточности (СН), прежде всего следует отметить дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). Это заболевание характеризуется синдромом малого сердечного выброса, нарушениями ритма и проводимости, нарастанием дилатации полостей сердца, миокардиодистрофией, что приводит к развитию СН, резистентной к медикаментозной терапии. В развитии декомпенсации при этом важное значение придают аутоиммунным и генетическим нарушениям.

При хронической СН (ХСН) в пораженном миокарде происходят изменения в экспрессии генов, которые затрагивают контрактильные 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). Представляют интерес данные по основным этиологическим причинам ХСН (табл. 1).

Особое значение в развитии и прогрессировании СН придают провоспалительным цитокинам, в первую очередь фактору некроза опухоли α – ФНОα (L. Lange, 1994; G. Schreiner, 1994; Azza-wich, P.Hasleton, 1999 и др.). Роль ФНОα в развитии патологии миокарда представлена в табл. 2 (Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, 2000). Патологическое действие ФНОα может быть связано с его локальной экспрессией в миокарде, что обнаружено в острой и хронической стадии экспериментального вирусного миокардита. Увеличение сывороточного уровня ФНОα наблюдается при септическом и вирусном миокардите, СН, связанной с ДКМП, причем отмечена определенная его корреляция с функциональным классом (ФК) СН (A. Blum, Miller, 1998, и др.).

Существует несколько компонентов иммунной системы, участвующих в патогенезе ХСН, – провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, аутоантитела, оксид азота, эндотелин-1 и др. Провоспалительные цитокины являются, вероятно, наиболее важным классом биологически активных веществ, оказывающих иммунное и воспалительное действие при СН. К основным провоспалительным цитокинам относятся ФНОα, интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6.

Прямая связь ФНОα с СН была определена B. Levine и соавт. (1990). Установлено, что уровень ФНОα у больных СН III–IV ФК по NYHA значительно более высокий, чем у здоровых лиц. Эти данные неоднократно подтверждались: обнаружена тесная корреляция уровня ФНОα с тяжестью клинических проявлений и активностью нейrogормонов у пациентов с ХСН (MacGowan и соавт. 1997; M. Raushbaus и соавт., 1999).

В формировании СН важными являются эффекты провоспалительных цитокинов, заключающиеся в разрушении внеклеточного коллагеново-

Таблица 1. Этиологические причины СН (в %) в ряде клинических исследований при ХСН			
Клиническое исследование	ИБС	АГ	ДКМП
CONSENSUS	73	22	15
SOLVD	71	42	19
ATLAS	64	8	22
CIBIS-1	55	6	36
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.			

го матрикса миокарда с дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов. Эти изменения лежат в основе ремоделирования сердца и носят необратимый характер [B. Bozkurt и соавт., 1998].

ФНОα является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных ХСН, превосходя по значению такие показатели, как фракция выброса (ФВ), ФК ХСН и др. [M. Rauchbausch и соавт., 2000].

Продемонстрировано, что чем выше ФК ХСН, тем более выраженной является реакция иммунной системы и более высоким уровень цитокинов; уменьшение степени декомпенсации сопровождается снижением уровня иммунного ответа [D. Nasr и соавт., 1998].

Длительная инфузия ФНОα приводит к снижению сократимости миокарда и необратимой дилатации желудочков [B. Bozkurt et al., 1998]. Заслуживает внимания концепция миокардиальной продукции цитокинов. Кардиомиоциты способны продуцировать ФНОα, причем количество цитокина прямо зависит от степени напряжения стенки миокарда (диастолического стресса) и увеличивается соответственно повышению конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ [S. Karadia и соавт., 1997]. Это объясняет терапевтическую эффективность препаратов, уменьшающих диастолическое напряжение миокарда, особенно ингибиторов АПФ (иАПФ) у пациентов с ХСН. Причиной повышения уровня цитокинов у больных ХСН являются также бактериальные эндотоксины. Показано, что моноциты у таких больных отличаются повышенной чувствительностью к липополисахаридам, входящим в состав мембраны бактерий [K. Moore и соавт., 1999]. Влияние цитокинового механизма (ФНОα и др.) имеет значение при всех вариантах СН, как ишемического, так и не ишемического генеза. По-видимому, именно при ДКМП патологическое действие ФНОα связано с его усиленной локальной экспрессией в миокарде. Важной составляющей повышения уровня цитокинов у больных неишемической ХСН является непосредственное воздействие бактериальных эндотоксинов, иммунные механизмы воспаления.

Обсуждая роль системы цитокинов, в т. ч. ФНОα, при не ишемической СН, следует особо выделить некоторые патогенетические факторы: прямое повреждающее действие на кардиомиоциты; модулирование активности нейрогуморальной системы; индукцию выработки пирогенов; повреждающее действие на периферические ткани в форме миопатий, которые наблюдаются при ХСН любого происхождения [G. Torre-Amione и соавт., 1996]. Повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и увеличением напряжения стенок сердца совместно с гипоксией тканей приводит к активации основных источников цитокинов – кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры, иммунокомпетентных клеток и др. Вследствие этого повышается уровень циркулирующих цитокинов, негативные эффекты которых способствуют прогрессированию повреждения миокарда.

Влияние провоспалительных цитокинов при СН осуществляется за счет следующих механизмов: отрицательного инотропного действия; ремоделирования сердца с развитием необратимой дилата-

Таблица 2. Роль ФНОα в развитии патологии миокарда	
Эффект	Значение в развитии СН
Увеличение концентрации внутриклеточного кальция, а также синтеза реактивных форм кислорода, оксида азота, пероксинитрата	Нарушение функции левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия миокарда
Усиление экспрессии матриксных протеаз, а также рецепторов AT-II типа I	Ремоделирование миокарда
Индукция апоптоза	Потеря кардиомиоцитов

ции полостей и гипертрофии кардиомиоцитов; нарушения эндотелийзависимой дилатации артерий; усиления процесса апоптоза.

Нами наблюдались более 100 больных с ХСН II–IV ФК, обусловленной ДКМП. Центральную гемодинамику и сократительную функцию сердца изучали на основании анализа ЭхоКГ и кривых зондирования правых камер сердца. При зондировании проводили субэндокардиальную биопсию. Важнейшими изменениями являлись: значительное увеличение индексов конечно-систолического и конечно-диастолического объемов (КСО и КДО) ЛЖ соответственно более 90 и 150 см³/м², снижение ФВ менее 35–40 %. Центральная гемодинамика характеризовалась увеличением КДД в легочной артерии до 26,5 ± 2,3 мм рт. ст., значительным повышением легочно-капиллярного давления (ЛКД) до 25,0 ± 7,0 мм рт. ст. и снижением сердечного индекса (СИ) до 2,3 ± 0,8 л/мин×м².

Выявлены диагностически значимые параметры гемодинамики в отношении неблагоприятного исхода заболевания: увеличение индекса КДО ЛЖ до 150 см³/м², снижение ФВ менее 20–25 %, ЛКД, превышающее 20–25 мм рт. ст., СИ менее 2,3 л/мин×м². При ДКМП происходят тяжелые дистрофические и аутоиммунные изменения, что было показано при анализе эндокардиальных биопсий миокарда (ЭБМ). На первый план выступают изменения в митохондриях. Многие из них были резко набухшими, митохондриальный матрикс частично или полностью просветлен, кристы редуцированы. Выявлялось уменьшение гранул гликогена, содержание в цитоплазме РНК и ДНК, а также участки жировой инфильтрации. О прогрессировании дегенеративных изменений кардиомиоцитов свидетельствовало уменьшение количества рибосом, редукция комплекса Гольджи, появление в саркоплазме миелиноподобных структур. Клинико-морфологическая дифференциация ДКМП и диффузного миокардита представляет нередко большие, а порой непреодолимые трудности. Они обусловлены не только общими клиническими чертами заболеваний, но и нахождением при ЭБМ признаков активного аутоиммунного миокардиального процесса. Обнаружение морфологических проявлений активности процесса в миокарде является одним из объяснений рефрактерности кардиотропной терапии.

Симпатоадренергическая активация играет существенную роль в прогрессировании структурных изменений в миокарде, участвует в перестройке его citoархитектоники при ДКМП. При ДКМП отмечается прогрессирующее увеличение размеров полости ЛЖ, практически не сопровождающейся гипертрофией стенок ЛЖ; отмечается уменьшение индекса эксцентричности с изменением формы ЛЖ – от эллипсоидной к более сферической. Необходимо также учитывать выраженную дилатацию правого желудочка (ПЖ), что способствует частому и раннему прогрессированию СН по большому кругу кровообращения при ДКМП с формированием иногда преобладающей СН по правожелудочковому типу. Следует остановиться на некоторых клинико-ЭхоКГ проявлениях ДКМП. К ним относятся дилатация камер

сердца, диффузное снижение сократительности миокарда, сферическая форма ЛЖ, увеличение расстояния от пика открытия передней створки митрального клапана (Е-пик) до межжелудочковой перегородки более 7 мм. Отмеченные признаки не являются специфичными только для ДКМП. Дилатация камер сердца, диффузное снижение сократимости и даже сферификация ЛЖ могут отмечаться при диффузном хроническом миокардите, диффузном и постинфарктном кардиосклерозе («ишемическая КМП»). Тем не менее, могут быть обозначены определенные клинико-инструментальные и дифференциально-диагностические критерии ДКМП:

- практическое отсутствие предшествующего «инфекционного» и «коронарного» анамнеза при идиопатической ДКМП;
- неуклонно прогрессирующий с начальных проявлений заболевания характер структурных нарушений миокарда по дилатационному типу; минимальное формирование гипертрофии левого и правого желудочков – индекс относительной толщины стенки ЛЖ менее 0,12 уже на начальных стадиях ДКМП;
- постоянным признаком ДКМП являются ранние дилатационные изменения ЛЖ; отношение передне-заднего размера ПЖ к КДР ЛЖ в парастернальной позиции обычно превышает 0,45;
- проведение добутамин-стресс ЭхоКГ в низкой дозе (5 мкг/кг/мин) выявляет незначительный прирост общей и сегментарной сократимости при ДКМП, практически отсутствует улучшение сегментарной сократимости на фоне применяемой терапии.

Центральная гемодинамика и сократительная функция сердца изучались на основании анализа эхо- и доплерэхокардиограмм и кривых зондирования правых камер сердца. Нарушение показателей внутрисердечной гемодинамики при ДКМП заключается в значительном увеличении индексов конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ (КСО и КДО); уменьшении фракции выброса (ФВ) ниже 30–40 %. Кроме того, отмечается увеличение КДО в легочной артерии, значительное повышение легочно-капиллярного давления (ЛКД) и снижение сердечного индекса (СИ).

Изменение условий наполнения сердца у больных ДКМП с хронической СН коррелирует со сдвигами основных диастолических показателей – давлением заполнения ЛЖ, податливостью и жесткостью стенок сердца. Изменения этих показателей непосредственно влияют на величину систолического напряжения стенки миокарда, ударный объем и фракцию выброса ЛЖ.

Показатели диастолической функции, как и систолической, являются высоко объективными для суждения о функциональном классе (ФК) ХСН и его возможной динамике при лечении. Диастолическая дисфункция при данной патологии обусловлена выраженным диффузным и очаговым кардиосклерозом, митральной регургитацией, увеличением механической жесткости миокарда. Отмечается резкое снижение параметров гемодинамики за счет снижения наполнения ЛЖ в систолу предсердий, составляющей лишь около 10 % ударного объема.

В патогенезе митральной недостаточности при ДКМП принимают участие папиллярная дисфункция, изменение анатомии хордального и трабекулярного аппарата митрального клапана, асинхрония и асинергия сокращения миокарда, дилатация полости ЛЖ и растяжение фиброзного кольца левого венозного отверстия. Следовательно, повреждение миокарда при ДКМП сопровождается глубокими биомеханическими и энергетическими расстройствами, приводящими к со-

четанному нарушению систолической и диастолической функций.

Ремоделирование ЛЖ представляет комплекс процессов адаптации и дезадаптации, связанных с увеличением объемов желудочков. Изначально понятие «ремоделирование сердца» относилось только к больным постинфарктным кардиосклерозом. Однако в настоящее время термин «ремоделирование сердца» объединяет патогенетические механизмы, наблюдаемые при заболеваниях, которые сопровождаются нарушением сократительной функции миокарда. В этом плане наиболее убедительной моделью заболевания, сопровождающегося «ремоделированием сердца», следует считать ДКМП. При ДКМП, осложненной ХСН, наблюдаются значительные структурно-геометрические изменения, которые свидетельствуют о ведущей роли ремоделирования ЛЖ и, прежде всего, дилатации его полости при данной патологии. Причинами ремоделирования ЛЖ при ДКМП является также гибель части кардиомиоцитов и формирование заместительного фиброза. Вначале ремоделирование, по-видимому, носит компенсаторный, адаптивный характер, направленный на поддержание сердечного выброса. Процесс ремоделирования ЛЖ при ДКМП связан не только с систолической дисфункцией, но и с нарушением диастолической функции ЛЖ с формированием митральной недостаточности. Ремоделирование ЛЖ при ДКМП сопровождается развитием рестриктивного типа диастолического наполнения.

Многие средства, предназначенные для лечения ХСН, положительно воздействуют на иммунную систему. Это, прежде всего, относится к иАПФ (Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, 2000; L. Liu, S.P. Zhao, 1999 и др.). Выявляется достоверное снижение уровня ФНО α у больных ХСН на фоне терапии различными иАПФ. Представленные данные указывают на системный характер антицитокинового действия последних. Эффект иАПФ обусловлен снижением синтеза АТ II-нейрогормона, стимулирующего выработку ФНО α (J. Koller-Stramen и соавт., 1998). Следовательно, эффективность иАПФ у больных ХСН связана не только с модулирующим нейрогуморальным эффектом, но и с противовоспалительным действием. В связи с приведенными сведениями становится более понятной эффективность иАПФ при лечении ХСН, не только связанной с ИБС, но и не ишемической этиологии. Данные по этому вопросу, полученные при анализе крупных многоцентровых исследований, приведены в табл. 3.

В указанных условиях активируются компенсаторные механизмы, основным из которых является гипертрофия оставшихся жизнеспособных кардиомиоцитов. Наряду с потерей клеточных элементов наблюдается активация аутоиммунных процессов с образованием антител к миозину и β -адренорецепторам. Аутоиммунные процессы при КМП активируют цитокины (ФНО α , ИЛ-6), которые запускают воспалительные реакции и приводят к прогрессирующему поражению миокарда (А.А. Скворцов и соавт., 2000).

В последние годы широкое распространение получило предположение об общности вирусного происхождения миокардита и ДКМП. У большинства больных ДКМП выявляют повышение активности Т-киллеров и уменьшение Т-супрессоров (F. Cetta, V. Mishels, 1995), активацию С3-комплемента, увеличение выработки органоспецифических аутоантител (А. Saforio и соавт., 1992), в т. ч. к β -адренорецепторам, митохондриям, миозину легких цепей (А. Saforio и соавт., 1992).

Таблица 3. Снижение (в %) относительного риска смерти на фоне терапии иАПФ

Этиология ХСН	V-HeFT-II	SOLVD Treat	SOLVD-Prevent	Garg Yusuf
ИБС	13	12	8	23
Не ИБС	26	25	16	20

Представленные данные свидетельствуют о важной роли иммунных механизмов ДКМП и обосновывают включение в терапевтический комплекс иммуномодулирующих средств. М. Miric и соавт. (1995, 1996) назначали больным ДКМП двухмесячный курс тимомодулина – по 10 мг внутримышечно два раза в неделю, что привело к улучшению показателей двухлетней выживаемости и функции ЛЖ по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, получавших общепринятую терапию. Сходные результаты эти же авторы получили при применении рекомбинантного α -интерферона – по 3–5 млн ЕД ежедневно на протяжении трех месяцев. Кортикостероидные гормоны используются при ДКМП. Дозы их обычно не превышают 30–40 мг/сут преднизолона. Обнаружение лабораторных и морфологических проявлений активности процесса в миокарде является объективным обоснованием развития рефрактерности к кардиотропной терапии и необходимости назначения малых иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, а также α -интерферона.

Практически отсутствуют принципы применения иАПФ при ДКМП и не ишемической этиологии ХСН. Однако нам представляется, что чем раньше начата терапия, тем больше имеется возможностей сократить симптоматику ХСН, чем более выраженной является сократительная дисфункция миокарда, тем более позитивным может быть результат исследования SOLVD, V-HeFT-II). Данные по использованию иАПФ для лечения аутоиммунных нарушений, играющих значимую роль в патогенезе ХСН при ДКМП, приведены выше.

Выраженная мышечная недостаточность сердца, кардиомегалия, ремоделирование и значительная дилатация ЛЖ, снижение глобальной сократительной функции сердца (ФВ < 30 %), наличие активного воспалительного и аутоиммунного процесса в миокарде – это факторы, повышающие чувствительность к сердечным гликозидам, их биодоступность и концентрацию в сыворотке крови и практически всегда имеющие место при ДКМП. Кроме того, следует указать и на другие неблагоприятные условия для использования сердечных гликозидов при диффузной патологии миокарда, такие как часто встречающаяся гипокалиемия, повышенная активность САС и РААС, необходимость совместного применения диуретических и антиаритмических средств, кортикостероидов и другого, застойная СН с развитием асцита, гидроторакса.

Наш клинический опыт подтверждает частое возникновение симптомов гликозидной интоксикации (более 80 % случаев) и малую эффективность гликозидов при ДКМП, осложненной ХСН. Проявления гликозидной интоксикации в подобных ситуациях возникали даже при назначении малых доз дигоксина – 0,25 мг/сут. При ДКМП и значительном увеличении объемов ЛЖ, превышающих критические ($K_{ДО}$ 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 (более 20 % случаев) крупноочаговые повреждения миокарда с патологическими зубцами Q, QS, формирование диффузных мышечных

аневризм, гигантской кардиомегалии. Суточная доза сердечных гликозидов (дигоксина) при этом обычно не превышала 0,25 мг. По нашим данным, малые дозы сердечных гликозидов целесообразно комбинировать с иАПФ, что способствует усилению инотропного и других эффектов при рассматриваемой патологии. Несмотря на более чем 30-летний период использования БАБ, в сознании многих врачей по-прежнему доминирует взгляд об опасности их применения при ХСН. Однако многолетний клинический опыт, в т. ч. собственный, убеждает в переоценке негативного влияния этих препаратов. Следует отметить, что одна из первых успешных попыток применения БАБ при ДКМП, осложненной тяжелой СН, была предпринята еще в 1976 г. (F. Waagstein и соавт.). Интерес к использованию БАБ особенно возрос в последние годы в связи с признанием нейрогуморальной теории патогенеза СН. Имеются предположения о преимущественной эффективности БАБ в случаях СН, обусловленной не ишемическими (не коронарогенными) заболеваниями.

В табл. 4 приведены данные некоторых многоцентровых исследований по снижению риска смерти от ХСН ишемической и не ишемической этиологии на фоне терапии БАБ (метопролол, бисопролол, карведилол). Из многочисленных положительных эффектов БАБ, которые могут быть использованы при СН, обусловленной ДКМП, отметим лишь некоторые: уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение потребления миокардом кислорода, уменьшение дилатации и гипертрофии миокарда, противоритмическое и антифибрилляторное действие, улучшение диастолической функции ЛЖ, блокада нейрогуморальных систем, играющих ведущую роль в патогенезе ХСН.

Связь нейрогормонов с медиаторами воспаления показана на модели повышения 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 воздействия цитокинов. Цитокиновая концепция патогенеза СН не противоречит нейрогуморальной, дополняя существующие представления о патогенезе ХСН при НЗМ.

Единственным негативным эффектом БАБ является возможное снижение сердечного выброса. С целью его преодоления следует начинать лечение с очень малых доз (1/4–1/8 минимальной терапевтической) с дальнейшим постепенным их увеличением. При неуправляемых тахикардиях и тахисистолиях при ДКМП с признаками ХСН использовали БАБ начиная с дозы 10–20 мг/сут для пропранолола с постепенным (при показаниях) увеличением ее до 60–80 мг/сут. Предпочтение отдавали кардиоселективным препаратам (бисопролол, бетаксолол, метопролол – 12,5, 25, 50 мг/сут) с собственной симпатомиметической активностью, оказывающим меньшее число побочных эффектов, и особенно БАБ с сосудорасширяющими свойствами (карведилол, небиволол и др.).

Если эффективность иАПФ доказана при всех случаях ХСН, то основные исследования по изучению БАБ включали пациентов с умеренно выраженной ХСН. БАБ, эффективность которого активно изучали при СН, является карведилол (дилатренд). По данным метаанализа 4 исследований, проведенных в США, при лечении этим препаратом риск смерти снижался на 65 %.

Исследование COPENICUS (2000) посвящено возможности применения карведилола у пациентов с тяжелой СН (IV ФК). Более 2200 больных по-

Таблица 4. Снижение (в %) относительной риска смерти от ХСН на фоне терапии БАБ

Этиология ХСН	CIBIS I би-сопролол	CIBIS II би-сопролол	USCT карведилол	MERIT HF метопролол
ИБС	-10	-40	-65	-35
Не ИБС	-40	-10	-65	-25

лучали терапию карведилолом или плацебо. Сообщено о досрочном прекращении этого исследования, так как продемонстрировано явное превосходство препарата над плацебо в плане снижения смертности больных. Таким образом, доказано, что назначение БАБ необходимо больным не только с умеренной, но и с тяжелой СН. Начинать лечение СН целесообразно с очень низких доз БАБ: карведилола – 3,125 мг два раза в сутки, бисопролола – 1,25 мг/сут, метопролола – 12,5 мг/сут. Назначать по возможности следует именно эти препараты, так как их изучали в крупных клинических исследованиях. БАБ предназначены для длительного лечения СН, их эффект проявляется спустя два-три месяца после начала лечения. Итоги применения карведилола подтвердили его высокую эффективность у больных с выраженной ХСН.

Большие надежды возлагались на использование негликозидных инотропных средств (НИС) из группы адреномиметиков – дофамина, добутамина. Последние увеличивают инотропную функцию сердца, улучшают диастолическое расслабление миокарда, что является чрезвычайно важным при диффузных поражениях сердечной мышцы. Активация β -адренорецепторов приводит к сужению сосудов и повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Этот эффект максимально выражен у дофамина (в дозе 10–20 мкг/кг/мин), который мы с определенным успехом использовали при тяжелых формах ХСН у больных ДКМП. Особенно показано применение этого препарата при ДКМП, осложненной острой СН, протекающей по типу истинного кардиогенного шока. Определенные преимущества при лечении ХСН, обусловленной ДКМП, имеют НИС, менее влияющие на ОПСС, ЧСС, артериальное давление (β -адреномиметики), такие как добутамин, добутрекс и др. Добутрекс выпускается в таблетированной форме и может использоваться для длительного лечения ХСН. Мы имеем положительный опыт использования этих препаратов не только при острой СН, но и при ХСН. При назначении НИС следует учитывать кратковременность их действия, возможность аритмогенных эффектов, целесообразность инвазивного контроля за гемодинамическими параметрами и соответственно необходимость постоянной коррекции дозы препарата.

С определенным успехом начали использовать пролонгированные мононитраты – изосорбида-5-мононитраты при СН III–IV ФК, обусловленной диффузными заболеваниями миокарда. Оликард ретард назначали в дозе 40 мг один раз в сутки, моночинкве ретард – 50 мг один раз в сутки. Препараты обычно комбинировали с другими кардиотропными средствами – иАПФ, БАБ, НИС. Следует подчеркнуть, что комбинированное использование оликарда ретард и моночинкве ретард было позитивным даже в ряде наблюдений терминальной СН. Сложилось впечатление, что эти препараты являются особенно полезными при высоком ОПСС, что, по-видимому, патогенетически оправданно.

Имеется определенный положительный опыт использования спиронолактонов при ХСН, обусловленной ДКМП. Из эффектов альдостерона, которые имеют непосредственное отношение к ХСН при ДКМП, следует отметить следующие:

- аритмогенное действие;
- пролиферацию фибробластов с отложением

коллагена в сердце и сосудах с формированием интерстициального, сосудистого и периваскулярного фиброза;

- усиление активности симпатической нервной системы;
- нарушение функции эндотелия в форме снижения синтеза оксида азота и простагличина.

Антагонизм спиронолактона в отношении негативных эффектов альдостерона у больных с ХСН явился основанием их использования при систолической дисфункции ЛЖ.

Результаты крупномасштабных исследований RALES и EPHESUS позволили заключить, что блокаторы альдостероновых рецепторов – спиронолактоны улучшили течение и исходы ХСН за счет снижения внезапной аритмической смерти и замедления прогрессирования систолической дисфункции ЛЖ. По-видимому, использование спиронолактонов наиболее показано у пациентов с ХСН, получающих комбинацию иАПФ (или АТ1-блокаторов) и β -адреноблокаторов.

Принципы применения спиронолактона у пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК):

- недостаточная эффективность ХСН III–IV ФК, несмотря на лечение иАПФ и диуретиками;
- уровень калия ниже 5,0 ммоль/л и креатинина ниже 240 ммоль/л в плазме крови является основанием к назначению спиронолактона;
- использование 25 мг спиронолактона – верошпирона в день;
- определение содержания калия и креатинина через 5–7 дней;
- при превышении уровня калия более 5,5 ммоль/л препарат следует отменить;
- при сохранении симптомов ХСН и уровне калия ниже 5,0 ммоль/л возможно повышение спиронолактона до 50 мг/сут.

Таким образом, блокаторы альдостероновых рецепторов следует при соответствующем лабораторном контроле использовать для длительного лечения ХСН III–IV ФК с систолической дисфункцией ЛЖ, обусловленной ДКМП.

Накоплен немалый опыт применения предуктала (триметазидина) при СН, обусловленной НЗМ. Он назначался в комплексе с известными кардиотропными препаратами (особенно с иАПФ). Предуктал способствовал более адекватному сокращению ХСН, с улучшением основных гемодинамических параметров (ФВ, систолической и диастолической функции). Предуктал использовался в дозе 20 мг три раза в день и предуктал МВ в дозе 35 мг два раза в день. В последнее время нами стал также использоваться другой метаболический препарат – милдронат по 250 мг один-два раза в день с несколько иным механизмом действия. Цитокиновая концепция патогенеза ХСН предполагает возможность использования новых классов лекарственных препаратов – ингибиторов синтеза ФНО α (энтерасепта). Первые клинические исследования дали 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 используют так называемые стволовые клетки (отечественное исследование РОТФРОНТ; Ю.Н. Беленков и соавт., 2003).

Мы коснулись ряда актуальных аспектов патогенеза и принципов терапии ХСН при ДКМП. Они основаны на опыте работы большого коллектива врачей и научных сотрудников. Многие положения носят личностный, дискуссионный характер. Требуются дальнейшие интенсивные исследования для оптимизации лечения ХСН при ДКМП.