

РОЛЬ БЛОКАТОРОВ β -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.Н.Худабашян, А.Б.Наргизян, А.Ш.Камалян, Т.Г.Амазаспян,
Л.Р.Тумасян, А.Р.Джуганян, Ш.Г.Мартirosян

*/Институт кардиологии им. Л.А.Оганесяна МЗ РА/
375044 Ереван, ул. П.Севака, 5*

Ключевые слова: сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, симпатoadреналовая система, β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды

Неблагоприятный прогноз при хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловил в последние годы активный поиск новых путей патогенетически обоснованной медикаментозной терапии. Все чаще ставится вопрос о потенциальных возможностях применения отрицательных инотропных средств, в частности β -адреноблокаторов [5,6].

Первое сообщение об эффективном использовании β -адреноблокаторов при ХСН у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в середине семидесятых годов [26] свидетельствовало о явно положительном их воздействии при некоронарогенных поражениях миокарда, сопровождающихся высоким уровнем активации симпатoadреналовой системы и упорной тахикардией [14]. Интерес к β -адреноблокаторам во многом связан с обновлением в настоящее время представлений о патофизиологических механизмах развития ХСН. Так, стало очевидным, что коррекция сниженной насосной функции миокарда инотропными средствами в ряде случаев не только не улучшает, но даже ухудшает отдаленный прогноз [22]. Позднее было сделано теоретическое обоснование применения β -адреноблокаторов при ХСН, доказано противоишемическое и антиаритмическое действие этих препаратов, их способность уменьшать энергетические потребности миокарда и предупреждать дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) [17,18,25].

Несмотря на успешное применение β -адреноблокаторов при ДКМП и имеющиеся данные о снижении плотности β -рецепторов при ХСН как общем феномене, выраженность которого определяется в основном степенью декомпенсации, а не нозологией заболевания [10], нет окончательного представления о роли препаратов этой группы при лечении

ХСН другой этиологии. Единичные сообщения указывают на их благоприятное действие у больных ИБС и пороками сердца [4,10,24].

Материал и методы

Обследовано 74 больных ИБС в возрасте от 39 до 68 лет (мужчин — 63, женщин — 11) с ХСН, из которых 39 в прошлом перенесли инфаркт миокарда.

Обследование включало оценку выраженности клинических проявлений ХСН — интенсивности одышки, частоты сердечных сокращений (ЧСС), степени застоя в легких, размеров печени, периферических отеков. В динамике выполнялось эхокардиографическое исследование с определением конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объемов ЛЖ, фракции выброса (ФВ), фракционного укорочения (ФУ), скорости сокращения циркулярных волокон миокарда (V_{cf}), размера левого предсердия.

Структура диастолического наполнения ЛЖ оценивалась по степени изменения доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в покое с определением скорости раннего наполнения ЛЖ (V_e), максимальной скорости потока в систолу предсердий (V_a) и соотношения V_e/V_a , отражающего структуру диастолического наполнения ЛЖ. Исследования повторялись по окончании трехнедельного курса лечения. На основании результатов обследования у 30 больных установлен I-II функциональный класс (ФК) ХСН (по NYHA), у 44 — III-IV ФК.

Больным с начальными проявлениями ХСН назначались нитраты пролонгированного действия (НПД) — изосорбида динитрат (80 мг/сут), антагонисты кальция (АК) — нифедипин пролонгированного действия (30 мг/сут), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — каптоприл (75 мг/сут) или эналаприл (5–10 мг/сут). При необходимости назначались диуретики.

В случаях тяжелой сердечной недостаточности при ФВ менее 40% или тахисистолической формы мерцательной аритмии назначались также сердечные гликозиды (СГ) — дигоксин или строфантин. При рефрактерности к традиционной терапии в комплекс лечения вводились β -адреноблокаторы: 6 больным — тразикор в суточной дозе 60 мг, 4 — корданум (150 мг/сут) и 12 больным — атенолол по 25–50 мг в сутки. Назначение блокаторов β -рецепторов начиналось с малых доз с увеличением их через неделю при хорошей переносимости препарата.

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения показали, что у больных в начальных стадиях ХСН в ближайшие от начала лечения дни наступило значительное улучшение клинического состояния. Наряду с регрессией симптомов ХСН отмечалась положительная динамика функционального состояния мио-

карда по данным Эхо-КГ. Так, ФВ ЛЖ увеличилась на 20.4% ($p < 0.05$), ФУ — на 30.4% ($p < 0.05$), Vcf на 20% ($p < 0.05$) от исходных значений.

Улучшение процессов активного расслабления миокарда имело место в группе больных, получавших ИАПФ (12 больных). При повторном исследовании выявлено снижение патологически повышенной V_e на 5.8% и увеличение V_a на 17.2%, что привело к частичной нормализации структуры диастолического наполнения ЛЖ и достоверному снижению величины V_e/V_a на 21.4% ($p < 0.05$).

В группе больных, получавших АК (8 человек), отмечалось увеличение V_e на 20.7%, уменьшение V_a на 9.5% и увеличение V_e/V_a на 38.3%. Это могло говорить об улучшении процессов активного расслабления миокарда и восстановлении ведущей роли раннего периода в наполнении ЛЖ. Однако при этом выявлено снижение предсердного вклада, что приближает спектр ТМДП скорее к псевдонормальному или даже рестриктивному и говорит об ухудшении диастолического наполнения ЛЖ.

При назначении НПД у 10 больных также не отмечено существенного улучшения диастолической функции. Имело место улучшение V_e на 8.9%, V_a на 3.7% и V_e/V_a — только на 5.4% от исходного. Между тем, следует отметить, что НПД оказывают не только гемодинамическое, но и антиишемическое действие, что в определенной степени может способствовать расслаблению миокарда в процессе курсового лечения.

Больным (54) с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV ФК), наряду с вышеотмеченными препаратами, проводилась традиционная терапия СГ и диуретиками, оказавшаяся эффективной у 32 из них (59.2%). У 22 (40,8%) больных сохранялись стойкая тахикардия и клинические признаки декомпенсации. В комплекс лечения этих больных были включены β -адреноблокаторы. Основанием для их применения, наряду с прочими предпосылками, явились также результаты наших исследований, проведенных методом фазового анализа гемолиза эритроцитов, свидетельствующих о высокой чувствительности больных ИБС к β -блокаторам [1-3]. Введение последних в комплекс терапии способствовало устранению тахикардии, ликвидации или значительному спаду проявлений декомпенсации. Динамике клинических проявлений соответствовали изменения гемодинамических параметров: увеличение ФВ на 38.5% ($p < 0.05$), ФУ на 46.2% ($p < 0.01$), а Vcf на 11.2% ($p < 0.05$) от исходного.

Что касается коррекции диастолической дисфункции ЛЖ, действие β -адреноблокаторов по своему характеру напоминало влияние АК на процесс расслабления миокарда, т.е. спектр ТМДП приближался к рестриктивному. Так, V_e ЛЖ уменьшилась на 2.96%, V_a — на 38.93%, а V_e/V_a вырос с 1.68 до 2.67%, что свидетельствовало об ухудшении диастолического наполнения ЛЖ в сторону рестриктивного кровотока.

Отсутствие корреляционной связи между объемом ЛЖ, его сократительной способностью и тяжестью декомпенсации может быть обусловлено тем, что компенсаторная роль механизма Франка-Старлинга имеет значение лишь на ранних стадиях заболевания [12]. Иными словами: при

умеренной и тяжелой декомпенсации дальнейшее расширение камер не приводит к увеличению выброса и лишь усугубляет дисфункцию сердечной мышцы. Надо полагать, что компенсаторная роль инотропной функции ограничивается начальными стадиями ХСН, и при дальнейшем прогрессировании для поддержания адекватного сердечного выброса включаются другие механизмы, в первую очередь увеличение ЧСС. Стойкая синусовая тахикардия в данном случае рассматривается как маркер выраженной "дизрегуляции" симпатoadреналовой системы [8,25]. Поэтому изменение структуры диастолы в пользу периода раннего наполнения (увеличение индекса V_e/V_a) можно считать одним из основных компенсаторных механизмов, функционирование которых начинается с I стадии декомпенсации и приобретает первостепенное значение у больных с тяжелой формой ХСН.

Компенсаторная роль диастолического наполнения ЛЖ в сохранении адекватного сердечного выброса, а значит, и влияние диастолы на тяжесть клинических проявлений заболевания и ФК ХСН на определенных этапах развития процесса более выражены и значимы, чем состояние сократительной функции миокарда у этих больных [2]. Доказано, что положительные эффекты β -адреноблокаторов при ХСН связаны в основном со снижением активности нейрогуморальных механизмов. Длительная стимуляция сердца может истощить миокардиальные запасы норадреналина и привести к деструкции симпатических нервных окончаний [12]. Между тем, чрезмерная стимуляция β -рецепторов миокарда катехоламинами вызывает перегрузку кардиомиоцитов кальцием, что приводит к гибели клеток и появлению очагов некроза. Поэтому положительный эффект β -блокаторов скорее всего связан с кардиопротективным действием. Помимо блокады прямого действия катехоламинов на миокард, β -блокаторы уменьшают пред- и постнагрузку, иницируемую симпатoadреналовой системой, а также снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антидиуретического гормона [20].

Результаты наших наблюдений подтверждаются данными литературы [7,25] о том, что кардиоселективные β -адреноблокаторы при курсовом приеме даже у больных с тяжелой формой ХСН вызывают регрессию симптомов декомпенсации, увеличивают ФВ ЛЖ в покое и, как следствие этого, повышают выживаемость.

Особенно эффективна комбинация β -адреноблокаторов с СГ, которые, улучшая пропульсивную функцию сердца, уменьшают остаточный объем крови в полости ЛЖ, а также уменьшают диастолический и систолический стресс миокарда, что косвенно улучшает условия расслабления сердечной мышцы [11].

Имеются данные о положительном влиянии β -адреноблокаторов на показатели центральной гемодинамики, сократимость миокарда и клиническое течение ХСН. Однако выявлено ухудшение активной релаксации в ответ на острую β -блокаду [16], а при длительном назначении β -

блокаторов — улучшение в большей степени систолической, а не диастолической функции сердечной мышцы [13]. Вместе с тем, ряд авторов [9,15,21], применявших β -адреноблокаторы при ХСН, показали, что улучшение систолической и особенно диастолической функции ЛЖ является медленным процессом, требующим по меньшей мере трехмесячного лечения, а согласно данным Ю.Н.Беленкова и соавт. [3] — не менее года.

Целесообразность применения β -блокаторов при ХСН в настоящее время является предметом достаточно острой научной дискуссии. Многие отмечают, что β -адреноблокаторы, по-видимому, действуют не столько на ХСН, сколько на основное заболевание и что применение препаратов с отрицательным инотропным действием при тяжелой форме ХСН требует большой осторожности. Последующие исследования в этом направлении должны прояснить ситуацию с этими нетрадиционными подходами к терапии ХСН.

Между тем, клинический опыт показал, что применение небольших доз блокаторов β -рецепторов позволяет уменьшить ЧСС, частоту нарушений ритма сердца и уменьшить потребность миокарда в кислороде, что особенно ценно в условиях выраженной гипоксии и ацидоза сердечной мышцы, возникающих в данной ситуации. Отрицательное инотропное действие β -адреноблокаторов способствует нормализации функционального состояния кардиомиоцитов, предотвращая их гибель.

Принимая во внимание вышеизложенное, следует признать вполне рациональным применение β -адреноблокаторов в сочетании с СГ в терапии ХСН, естественно, с учетом особенностей каждого случая и наличия прямых к тому показаний.

Поступила 15.11.98

ՅԱՐԵՆԱԲԼՈԿԱՏՈՐՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ՍՐՏԱՅԻՆ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺՍԱՆ ԺԱՍՏԱՆԱԿ

Ն.Ն.Խոնդարաշյան, Ա.Բ.Նարզիզյան, Հ.Շ.Քամալյան, Տ.Գ.Համազասպյան,
Լ.Ռ.Թումասյան, Ա.Ռ.Ջուգանյան, Շ.Գ.Մարտիրոսյան

Սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ և սրտային խրոնիկական անբավարարությամբ (ՄԽԱ) 74 հիվանդի մոտ ուսումնասիրվել են կլինիկական ախտանիշների և արձագանքաբարտազրական ցուցանիշների փոփոխությունները բուժման ընթացքում:

Թեթև ՄԽԱ ունեցող հիվանդների մոտ երկարատև ազդեցության նիտրատներով, կալցիումի հակադրիչներով և անգիոթենզին վերածող ֆերմենտի պաշարիչներով անցկացվող մոնոթերապիան հնարավորություն տվեց զգալիորեն բարելավել հիվանդության կլինիկական ընթացքը և հեմոդինամիկական ցուցանիշները: Ծանր ՄԽԱ հիվանդների բուժման համար օգտագործվել են նաև սրտային գլիկոզիդներ, որի հետևանքով 59.2% հիվանդների մոտ արձանագրվել են դրական փոփոխություններ: Մնացած 40.8% հիվանդների մոտ պահպանվել են արտահայտված հաճախասրտությունը և կանգային երկույթները, և այդ հիվանդներին տրվել են β -ադրենաբլոկատորներ, որոնք նպաստեցին հաճախասրտության և

կանգալին երևույթների զգալի նվազեցմանը ինչպես նաև սրտի պոմպային ֆունկցիայի բարելավմանը:

Այնուամենայնիվ այդ հիվանդությունների մոտ տեղի է ունեցել ձախ փորոքի դիստոֆիկ դիսֆունկցիայի խորացում:

THE ROLE OF β -ADRENOBLOCKERS IN TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

N.N.Khoudabashian, A.B.Nargizian, H.Sh.Kamalian,
T.G.Hamazaspian, L.R.Tumassian, A.R.Juganian, Sh.G.Martirosian

In 74 patients with chronic heart failure (CHF) due to ischemic heart disease dynamics of clinical status, hemodynamics and pulsed Doppler were evaluated. The monotherapy with long-acting nitrates, calcium-channel blockers and inhibitors of angiotensin-converting enzyme produced significant clinical and hemodynamic improvement in patients with mild HF.

In severe HF cardiac glycosides were also given and beneficial effect was achieved in 59.2% patients. In other 40.8% patients with sustained tachycardia and clinical signs of HF treatment with β -adrenergic-blocking drugs reduced heart rate, decreased signs and symptoms of congestion and improved indices of pump function, although they deteriorated the left ventricular diastolic function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агамалян А. Г., Карпенко В. Н., Мкртумян О. А. Биол. ж. Армении, 1988, 1, с. 46.
2. Азеев Ф. Т., Мареев В. Ю., Лопатин Ю. М., Беленков Ю. Н. Кардиол., 1995, 11, с. 4.
3. Беленков Ю. Н., Самсонова Д. Ф., Азеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Кардиол., 1996, 12, с.37.
4. Затеищikov Д. А. Кардиол., 1997, 5, с. 92.
5. Лопатин Ю. М., Персез Гхани, Синицин В. Е., Мареев В. Ю. Кардиол., 1992, 3, с. 79.
6. Мареев В. Ю. Кардиол., 1991, 12, с. 5.
7. Andersson B., Ham C., Persson S. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 23 p. 1397.
8. Benga W., Litchfield R., Marcus M. Circulation, 1980, 61, p. 955.
9. Bennett S.K., Ficher M.L., Krichton C. J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 21 (A), p. 114.
10. Brode E., Terkowski N. R., Doetsch W. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1989, 14, 2, p. 323.
11. Cheorgiadi M., Clair J., Clairs et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1987, 9, p. 849.
12. Daly P. A., Sole M. S. Circulation, 1990, 82, sup. 2., p. 135.
13. Eichhorn E. Am. J. Med., 1992, 92, p. 527.
14. Eichhorn E., Heech C., Risser R. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25, p. 154.
15. Fukunami M., Hashemura K., Ohmori M. et al. Cardiovasc. Drugs Ther., 1991, 5, p. 463.
16. Haber H., Simek C., Jimple I. et al. Circulation, 1993, 88, 1, p. 1616.
17. Katz A. M. Мат. I между. симпозиума: Сердечная недостаточность: механизмы и лечение. Иерусалим, 1989.
18. Katz A. M. J. Heart Failure, 1995. 1.
19. Konstam M., Kronenberg M., Udelson J. et al. Am. J. Cardiol. 1992,69, 1591.
20. Lewine S.S., Arends D. Am. J. Cardiol., 1989, 64, p. 61.
21. Matsumori A., Tomanaga M., Kawai C. Jpn. Care J., 1992, 56, p. 767.
22. Poole-Wilson Ph. A. Amer. J. Cardiol., 1988, 62, 5 p. 4.
23. Poole-Wilson Ph. A. Heart failure. Med. Int., 1989, 67, p. 2791.
24. Sacker-Bernstlin J., Mancini D. JAMA., 1995, 274, p. 1462.
25. Shoh P. Мат. I междунар. симпозиума: Сердечная недостаточность: механизмы и лечение. Иерусалим, 1989.
26. Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E. et al. Br. Heart J., 1975, 37, p. 1022.