

ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ КАРВЕДИЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ СЕРДЦА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Л.Р. Тумасян

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

Ключевые слова: сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, бета-блокаторы, карведилол, симпатoadренальная система, ремоделирование

По данным эпидемиологических исследований в настоящее время в мире сердечной недостаточностью (СН) страдает не менее 15 миллионов человек и ежегодно диагностируется более 1 миллиона случаев [11]. Количество госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последние 15 лет возросло втрое [6].

Переход от традиционной гемодинамической патофизиологической модели ХСН к новой — нейрогуморальной модели, согласно которой нейрогуморальная активация способствует развитию и прогрессированию СН [21], обусловил широкое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), что привело к улучшению качества жизни, уменьшению числа госпитализаций и повышению выживаемости больных [25]. Однако несмотря на успешное применение ИАПФ прогноз у пациентов с хронической застойной сердечной недостаточностью (ХЗСН) остается неудовлетворительным — трехлетняя выживаемость составляет менее 50% [6]. Поскольку ИАПФ не влияют на симпатoadренальную систему (САС), длительная активация которой приводит к прогрессированию заболевания, а степень ее активации коррелирует с тяжестью гемодинамических нарушений и сниженной выживаемостью [4], то возрос интерес к применению бета-блокаторов, длительное время считавшихся противопоказанными в лечении этого тяжелого клинического синдрома. Как показали проведенные ранее исследования, бета-блокаторы улучшают большинство гемодинамических, функциональных и нейрогуморальных показателей у пациентов с ХЗСН [26]. Влияние бета-блокаторов на показатели систолической и диастолической функций обусловлено наличием у них кардиоселективности и дополнительной вазодилатирующей активности, а также длительностью терапии и этиологией заболевания, приведшего к СН [1,3].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в лечении больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), прогноз жизни при этом заболевании по-прежнему остается неблагоприятным [12]. По современным представлениям, только медикаментозная терапия, способная приостановить процесс сердечно-сосудистого ремоделирования и нейтрализовать последствия избыточной нейрогуморальной активации, может замедлить прогрессирование ХСН и улучшить продолжительность жизни больных с идиопатической ДКМП [5].

Карведилол — неселективный бета-адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими и антиоксидантными свойствами, приводит к увеличению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХЗСН [20]. В исследовании с карведилолом, выполненном в США [21], показано снижение смертности больных с ХЗСН как ишемического, так и неишемического генеза.

Однако данные о применении карведилола при IV функциональном классе ХЗСН по NYHA крайне малочисленны, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

Материал и методы

У 19 больных (в возрасте $41,6 \pm 4,2$ лет) с идиопатической ДКМП и ХЗСН (IV ФК по НУНА) изучалось влияние карведилола на клинические показатели, параметры систолической и диастолической функций ЛЖ. Методом эхокардиографии определялись ФВ, фракционное укорочение (ФУ) ЛЖ. Показатели диастолической функции ЛЖ определялись по степени изменения трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в покое методом импульсно-волновой доплер-эхокардиографии в четырехкамерной апикальной позиции сердца. Оценивались максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (V_e), скорость наполнения в систолу предсердия (V_a), коэффициент V_e/V_a , время замедления (ВЗ) кровотока в фазу быстрого наполнения.

Все больные находились в стабильном состоянии на фоне терапии ИАПФ, диуретиками и дигоксином, которая продолжалась в течение 12 месяцев. Карведилол назначался в стартовой дозе 3,125 мг 2 раза в день с последующим удвоением дозы препарата через каждые 2 недели до суточной дозы 25 мг. Статистическая обработка данных основывалась на определении коэффициента достоверности t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

До лечения состояние больных было тяжелым, показатели ФВ и ФУ составляли меньше 35 и 18 % соответственно. На фоне терапии карведилолом отмечалось достоверное увеличение ФВ и ФУ на 12,7 и 6,4% ($p < 0,05$) и 19,1 и 9,8% ($p < 0,01$) через 6 и 12 месяцев соответственно. Имело место также достоверное улучшение клинического статуса пациентов.

До назначения карведилола у всех 19 пациентов выявлялись патологически повышенная V_e и пониженные показатели V_a и ВЗ, что явно свидетельствовало о рестриктивном характере ТМДП. У четырех пациентов ТМДП проявлялся в виде единственной волны, расцениваемой в качестве кровотока в фазу быстрого наполнения. Через 6 месяцев терапии у всех этих больных появлялись отдельные волны Е и А. В результате лечения карведилолом отмечено улучшение ТМДП, что проявлялось в снижении коэффициента V_e/V_a на 23,8 и 28,6% ($p < 0,05$) и удлинении ВЗ на 41,7 и 66,7% ($p < 0,05$) через 6 и 12 месяцев соответственно. Таким образом, карведилол приводил к достоверному улучшению клинического статуса, параметров систолической и диастолической функций сердца.

Как показал ряд исследований по определению катехоламинов (КА) в крови, при ХЗСН имеют место как повышенная активация САС, достигающая токсического уровня, так и ее неоднородная иннервация [18]. Последняя изменяет координированное соотношение сокращения/расслабления между соседними миоцитами [7], которое еще более усугубляется вызываемой КА альтерацией в составе контрактильных белков [7]. Эти изменения приводят к асинергии и потере эффективности желудочкового расслабления и сокращения и таким образом снижают производительность желудочков, ухудшающуюся также вызываемыми КА изменениями утилизации субстратов от глюкозы к жирным кислотам [8].

Тахикардия, имеющая место при ХЗСН, ухудшает миокардиальную перфузию за счет укорочения диастолы и вкуче с коронарной вазоконстрикцией, вызываемой КА, уменьшает коронарный кровоток и приводит к субэндокардиальной ишемии [24].

Активация САС и гетерогенность симпатической иннервации обуславливают аномальные электрофизиологические свойства миоцитов при ХЗСН. КА вызывают аномальный автоматизм [22], а также понижают порог фибрилляции желудочков [15]. Более того, стимуляция бета-2-рецепторами уменьшает транспорт ионов калия и таким образом приводит к гипокалиемии, еще более усугубляющейся проведением диуретической терапии [20]. КА также повышают концентрацию внутриклеточного кальция (посредством активации продукции ц-AMF), что приводит к задержке постдеполяризации и к повышенной триггерной активности [28], которые вкуче с гетерогенностью активации САС еще более повышают риск развития угрожающих жизни аритмий [15].

Итак, бета-блокаторы весьма эффективны при ХЗСН благодаря нескольким механизмам. Антагонизирование САС бета-блокаторами может защитить миоциты от прямого токсического воздействия КА [17]. Клеточный метаболизм улучшается благодаря

предотвращению гипертрофии миоцитов [7], а также переходу от метаболизма свободных жирных кислот к карбогидратному метаболизму [8]. Установлено, что повышенная продукция энергии под влиянием бета-блокаторов приводит к улучшению синтетических и репаративных процессов и мобилизации кальция, которые в свою очередь улучшают релаксацию и сократимость миокарда [2].

Бета-адреноблокаторы приводят к уменьшению вазоконстрикции, вызываемой ренином, простагландинами, вазопрессином, благодаря уменьшению стимуляции других нейрогуморальных систем [24]. Важную роль играют также антиаритмические и антиангинальные эффекты этих препаратов.

В результате проведенных исследований мы пришли к заключению, что карведилол как неселективный бета-адреноблокатор более эффективен, чем бета-блокаторы второго поколения, блокирующие только бета-1-рецепторы. Вазодилатирующие свойства карведилола уменьшают отрицательные эффекты его бета-блокады [21]. Вместе с тем карведилол также обладает антиоксидантными свойствами и уменьшает пролиферацию и миграцию клеток гладкомышечной мускулатуры и таким образом сохраняет структурную и функциональную целостность сосудов при различных патофизиологических состояниях, предотвращая гипертрофию и ремоделирование сосудов [19]. Эти дополнительные нейрогуморальные свойства играют важную роль при ХЗСН, так как при этом заболевании имеет место повышенное образование свободных радикалов в застойном сердце, ремоделирование гладкой мускулатуры и сердца [28].

Ремоделирование ЛЖ характеризуется изменением его геометрии — формы, размеров, толщины — и приводит к дисфункции и развитию СН [13]. Поэтому профилактика или ослабление ремоделирования ЛЖ является важной терапевтической целью. Процесс ремоделирования при ДКМП зависит от частоты сердечных сокращений, нейроэндокринной активации, инотропного состояния [27]. Прогрессирование ремоделирования ассоциируется с ухудшением функции ЛЖ и худшим прогнозом.

Воздействие карведилола на процесс ремоделирования ЛЖ является мультифакторным. Во-первых, он уменьшает объем ЛЖ как все традиционные бета-блокаторы [9] и, во-вторых, благодаря наличию дополнительной альфа-блокирующей активности уменьшает давление наполнения ЛЖ как при его кратковременном, так и при длительном применении [9]. Вазодилатирующие свойства карведилола могут играть важную роль в уменьшении степени митральной регургитации и поэтому улучшать показатели диастолической функции ЛЖ [11]. Таким образом, карведилол уменьшает степень ремоделирования при ХЗСН благодаря уменьшению потребления кислорода, нагрузки на ЛЖ, снижению нейрогуморальной активации и гипертрофии ЛЖ через 4–12 месяцев терапии [14].

Вместе с другими механизмами действия карведилол также обладает выраженными кардиопротективными свойствами [10], препятствует оксидации липопротеидов низкой плотности и имеет мягкое положительное влияние на липидный профиль [21].

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных с ДКМП и тяжелой ХЗСН (IV ФК по NYHA) карведилол существенно улучшал качество жизни пациентов и параметры систолической и диастолической функций сердца.

Поступила 15.03.00

**ԻՎԻՌՊԱՏԻԿ ԿԱՐԴԻՈՄԻՈՂՊԵԴԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԿԱՐՎԵԴԻԼՈԼԻ
ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ՍՐՏԻ ՍԻՍՏՈԼԻԿ ԵՎ ԴԻՍՍՈԼԻԿ
ՅՈՒՆԿՑԻՆԵՐԻ ՑՈՒՑԱՆԵՐԵՐԻ ՎՐԱ**

Լ.Ռ.Թումայան

Դիվանացիոն իդիուպատիկ կարդիոմիոպաթիայի հետևանքով խրոնիկական սրտային ծանր անբավարարությանը (IV ֆու ՍՍ ըստ NYHA) 19 հիվանդների մոտ հետազոտվել է կարվեդիլոլով երկարատև բուժման ազդեցությունը կլինիկական վիճակի, սխտոլիկ և դիաստոլիկ ցուցանիշների վրա: Կարվեդիլոլի օգտագործումը կոմպլեքսային բուժման մեջ հանգեցրել է ՍՍ կլինիկական ախտանիշների եղմբացիոն և սխտոլիկ ու դիաստոլիկ ցուցանիշների բարելավմանը բուժման 6 և 12 ամիսներից հետո :

EVALUATION OF THE EFFECT OF CARVEDILOL ON SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS
IN IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY

L.R.Tumasian

In 19 patients with severe congestive heart failure (IV FC by NYHA) due to idiopathic dilated cardiomyopathy there have been studied the effects of the long-term carvedilol therapy on the clinical status, parameters of the systolic and diastolic functions. Carvedilol has significantly improved the clinical status, indices of the systolic and diastolic functions in six and twelve months of the therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мареєв В.Ю.* Кардиол., 1995, 2, с. 4.
2. *Alderman J, Grossman W.* Circulation, 1985, 71:854.
3. *Chadda K., Goldstein S., Byington R., Curb J.* Circulation, 1989, 79:483.
4. *Cohn J.N., Levin T.B., Olivari M.T.* N.Engl.J.Med., 1984, 311:819.
5. *Cohn J.N.* Clin.Cardiol., 1995, 18; suppl.IV:4.
6. *Cowie M.R., Master A., Wood D.A.* Eur.Heart J., 1997, 18:208.
7. *Daly P.A., Sole M.J.* Circulation, 1990, 82 (suppl. I) I.35, I, p. 35.
8. *Davis D., Sinoway L., Robinson J.J.* Circ. Res., 1987, 61:187.
9. *Erbel R., Schweizer P., Krehs W., Langer H. et al.* Am. J. Cardiol., 1984, 53:590.
10. *Feurstein G.Z., Hamburger S.A., Smith E.F. et al.* J.Cardiovasc. Pharmacolog., 1992, 26:518.
11. *Kennel W.B., Ho K., Thom T.* Br.Heart J., 1994, 72: suppl. 3.
12. *Lenarda A., Secoli G., Percan A.* Ibid, 1994, 72:suppl.46.
13. *Litwin S.E., Sarah K.E., Morgan J.P., Douglas R.S.* Circulation, 1994, 89:345.
14. *Lowe B.D., Gill E.A., Rodrigues-Larrain, Abraam W.T. et al.* Circulation, 1996, 94 (suppl.) I:1407.
15. *Lown B., Verrie R.N.* Engl. J. Med., 1978, 294:1165.
16. *Maggi E., Marchesi E., D., Negro C. et al.* Cardiovasc. Pharmacolog., 1996, 27:532.
17. *Mann D., Kent R., Parson R.* Circulation, 1992, 85:790.
18. *Meredith I., Eisenchover G., Lamber C.* Circulation, 1993, 88:136.
19. *Ohlstein E.H., Vickery L., Arleth A., Barone F.* Clin. Exp. Hypertens., 1994, 16:163.
20. *Olsen S.L., Gilbert E.M., Renlund D.G., Taylor D.O.* J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25:1225.
21. *Packer M., Bristow M., Cohn J.* N.Engl.J.Med., 1996, 334:1349.
22. *Podrid P., Fuchs T.* Circulation, 1990, 82 (suppl. I), I, 103, p. 1.
23. *Raflery E.* Eur. Heart J., 1996, 17(suppl. B), p.30.
24. *Sackner-Bernstein J., Mancini D.* JAMA, 1995, 274:1462.
25. *SOLVD Investigators.* N.Engl.J.Med., 1991, 325:293.
26. *Swedberg K., Hjasmaron A., Waagstein I.* Br.Heart J., 1984, 44:117.
27. *Vaughan D., Lames G., Pfeffer M.A.* Am. J. Cardiol., 1990, 66:529.
28. *Wroblewski H., Kastrup J.* Am. J. Cardiol., 1992, 69:769.