

УДК 616.12-008.64-092-08

С.В. БілецькийБуковицька державна медична академія
м. Чернівці**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ
ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ**

Ключові слова: *серцева недостатність, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, бета-адреноблокатори.*

Резюме. *У роботі аналізуються сучасні теорії патогенезу та принципи лікування хронічної серцевої недостатності.*

За визначенням ВООЗ, серцева недостатність – це неспроможність серця забезпечити адекватно кров'ю (а відповідно і киснем) тканини до їх метаболічних потреб [10]. Терміном “хронічна серцева недостатність” (ХСН) називають групу різних за механізмом розвитку патологічних станів, за яких серце поступово втрачає здатність забезпечувати адекватне кровопостачання органів і тканин [26].

Серцева недостатність на теперішній час являє собою одну з найважливіших причин захворюваності й смертності більшості країн світу. Вона розвивається в 0,5–2% дорослого населення, щорічна захворюваність становить 300 чоловік на 100000 населення [13].

На даний час серцевою недостатністю страждають не менше 15 млн. осіб і більше 1 млн. нових випадків ХСН діагностується щорічно. Трирічна виживаність при ХСН становить менше 50%, ризик раптової смерті в 5 разів більше, ніж у звичайній популяції. Кількість госпіталізацій за останні 20 років зросла втричі, що веде до величезних економічних витрат [22].

Найрозповсюдженішою й найбільш вивченою формою є ХСН, яка обумовлена систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). На початкових етапах систолічної дисфункції ударний об'єм серця підтримується на певному рівні за рахунок активації механізму Франка-Старлінга. При надмірному перерозтягненні волокон міокарда цей компенсаторний механізм втрачається й подальше збільшення кінцевого діастолічного об'єму або тиску викликає вже не збільшення, а зменшення ударного об'єму [26].

При ХСН внаслідок зменшення серцевого викиду набуває все більшого значення в підтриманні необхідного рівня артеріального тиску підвищення загального периферичного судинного опору за рахунок артеріальної вазоконстрикції, а також збільшення об'єму циркулю-

ючої крові (ретенція натрію нирками) [3, 5]. Збільшення об'єму циркулюючої крові при зниженій скоротливій функції міокарда сприяє затримці рідини в організмі й розвитку набрякового синдрому [6].

Одним із механізмів компенсації при ХСН є гіпертрофія міокарда, яка супроводжується підвищенням потреби його в кисні. Одночасно погіршується кровопостачання серцевого м'язу, в зв'язку з тим, що розвиток капілярної сітки відстає від збільшення маси гіпертрофованого міокарда [26].

За останні два десятиріччя ХХ століття концептуальна гемодинамічна модель патогенезу ХСН зазнала значних змін. З'явилося нове поняття патофізіологічної суті ХСН, відповідно з яким перебіг і прогноз захворювання визначають, головним чином, нейрогуморальні зсуви [3, 19, 23]. Показано, що серцево-судинні компенсаторні механізми при ХСН пов'язані з активацією цілого ряду нейрогуморальних систем, які можна умовно поділити на вазоконстрикторні та вазодилататорні. До перших відносяться симпатoadrenalова система (САС), ренін-ангіотензинова система (РАС), а також серотонін, ендотелін, тромбоксан A_2 та ін. До других можна віднести калікреїн-кінінову систему, передсердний натрійуретичний фактор, простагландини I_2 і E_2 , ендотеліязалежний розслаблювальний фактор та ін. [26].

Підвищена активність САС (підвищення концентрації норадреналіну в плазмі крові) спостерігається у хворих з безсимптомною дисфункцією ЛШ в той час, коли ще не відбувається активація інших вазоконстрикторних нейрогуморальних систем. Гіперактивність САС викликає підвищення в плазмі крові активності реніну й рівня ангіотензину II. Активація САС та РАС у відповідь на зниження серцевого викиду стимулює розвиток компенсаторних реакцій, таких як тахікардія, гіпертрофія міокарда і дилатація

серця [10, 13]. Гіперактивність PAC супроводжується збільшенням концентрації альдостерону в плазмі. Альдостерон підвищує реабсорбцію натрію в дистальних каналцях нирок, що призводить до затримки води в організмі, збільшення об'єму циркулюючої крові та переднавантаження.

Підвищена активність SAC і PAC сприяє підвищеній секреції АДГ клітинами задньої частки гіпофіза. АДГ, з одного боку, зменшує екскрецію води нирками, збільшуючи її реабсорбцію на рівні дистальних каналців і збіральних трубочок, з другого боку – може викликати артеріальну вазоконстрикцію. У результаті розвитку гіперволемії і збільшення переднавантаження зменшується ударний об'єм серця.

Компенсаторну роль у хворих на ХСН відіграє також активація вазодилатуючих нейрогуморальних систем, про що можна судити за підвищеним вмістом в крові або тканинах брадикініну, передсердного натрійуретичного гормону і простагландинів I_2 і E_2 [26].

З прогресуванням процесу компенсаторні реакції стають патологічними через свою надлишкову активацію. Ремоделювання ЛШ, яке супроводжує гіпертрофію міокарда і дилатацію порожнин серця, призводить до зниження скоротливої здатності міокарда й розвитку систолічної дисфункції, характерною ознакою якої є зниження фракції викиду [13].

Насосна функція серця характеризується не лише здатністю ЛШ виштовхувати кров під час систоли (серцевий викид), а й наповнюватися у фазу діастоли. Діастолічну функцію серця визначають за величиною тиску в легеневиx венах. Відповідно до характеру дисфункції міокарда у класифікації Українського товариства кардіологів (1996) розрізняють систолічний, діастолічний і поєднаний варіанти ХСН.

Основними причинами виникнення систолічної дисфункції міокарда є ішемічна хвороба серця та дилатаційна кардіоміопатія. Діастолічну дисфункцію міокарду ЛШ викликають гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатії, гіпертонічна хвороба, ураження міокарда при цукровому діабеті, аортальному стенозі, може розвинутися в осіб літнього та старечого віку. У багатьох хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця ознаки діастолічної дисфункції передують систолічній дисфункції міокарда.

Несприятливий прогноз у хворих на ХСН примушує шукати нові шляхи медикаментозної терапії цього захворювання.

Завдячуючи фундаментальним дослідженням ролі нейрогуморальних змін у патогенезі серцевої

недостатності, знанням особливостей порушення систолічної та діастолічної функції серця в даній категорії хворих за останні 15 років у лікуванні таких хворих відбулися значні зміни. З'явився новий клас препаратів – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та антагоністи ангіотензин-11-рецепторів, переглянуто питання про доцільність призначення β -адреноблокаторів при ХСН [1, 19, 21, 24].

Відповідно до Європейських рекомендацій [34] в якості першої ланки в лікуванні ХСН повинні бути використані 3 основних класи лікарських засобів: 1. ІАПФ; 2. Діуретики; 3. Серцеві глікозиди.

ІАПФ являють собою групу лікарських засобів з унікальними фармакологічними властивостями [27]. Поряд з тим, що ІАПФ викликають периферичну і коронарну вазодилатацію, вони є також сильними нейрогуморальними модуляторами.

Пригнічуючи активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), каптоприл та інші ІАПФ пригнічують надмірну та шкідливу для хворих на ХСН активацію PAC й SAC. Блокада АПФ (кінінази II), який розщеплює брадикінін до неактивних пептидів, збільшує вміст кінінів у крові та тканинах – біологічно-активних речовин з вираженою вазодилатуючою та натрійуретичною дією [23].

Важливим проявом кардіопротекторної дії блокади AT II інгібіторами АПФ є сповільнення прогресування гіпертрофії ЛШ, ремоделювання і дилатація ЛШ [2, 10, 12].

Здатність ІАПФ покращувати прогноз і зменшувати летальність хворих на ХСН доведено багатоцентровими рандомізованими плацебо-контролюючими дослідженнями [4, 15, 30]. Проводяться рандомізовані дослідження ефективності блокаторів AT_1 рецепторів (лозартан та ін.), як у вигляді монотерапії так і в комбінації з ІАПФ, у лікуванні хворих на ХСН [2, 14, 15, 17].

Згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства, ІАПФ призначаються хворим на ХСН всіх функціональних класів (I–IV) [36].

Останнім часом зріс інтерес до використання верошпірону (альдактону) при ХСН. Доведена більш суттєва роль альдостерона у патогенезі ХСН, ніж здавалося раніше. Встановлено, що альдостерон, діючи на рецептори кардіоміоцитів, активує фіброласти, що призводить до збільшення синтезу колагену, росту колагенового матриксу і розвитку інтерстиційного міокардіального фіброзу, і це, у свою чергу, підвищує “жорсткість” міокарда, стимулює діастолічну дисфункцію і прогресування ХСН [8, 20].

Альдактон (спіронолактон) володіє діуретичним ефектом й нормалізує електролітний профіль, запобігає розвитку інтерстиційного фіброзу міокарда й ремоделювання периферичних судин, доповнює дію ІАПФ на процеси ремоделювання ЛШ [16, 20].

Застосування антагоністів альдостерону показано, починаючи з ХСН II функціонального класу (ФК) [20]. Зниження ФК хворих на ХСН настає при використанні спіронолактону в дозі 12,5 мг/добу, а для досягнення калійзберігаючого ефекту необхідно не менше 50 мг/добу [25].

Важливе місце в лікуванні хворих на ХСН займають тiazидові (гіпотiazид та ін.), петльові (фуросемід, урегит) та калійзберігаючі (спіронолактон, верошпірон, альдактон, амілорид) діуретики. Принципи терапії ХСН діуретичними засобами за останні 25 років суттєво не змінилися.

На протязі більше 200 років провідне місце в лікуванні ХСН займають серцеві глікозиди (СГ) – кардіотонічні препарати, які отримують з деяких видів рослин.

В останні десятиліття ХХ століття з'явилася тенденція до обмеженого застосування СГ при ХСН [1]. В окремих публікаціях наводилися дані про збільшення летальності при тривалому лікуванні хворих на ХСН серцевими глікозидами [31, 37], на основі чого автори роблять висновки про доцільність тільки короткочасного використання СГ при різкому посиленні симптомів серцевої недостатності. В той же час в багаточисельних плацебо-контрольованих дослідженнях PROVED [39] і RADIANCE [35] показано, що відміна дігосину хворим з помірно вираженою ХСН із синусовим ритмом супроводжується посиленням симптомів серцевої недостатності й збільшенням числа госпіталізації. Погіршення стану відмічено навіть у хворих, які після відміни дігосину продовжували приймати ІАПФ.

У світі концептуальної моделі ХСН 90-х років важливо відмітити здатність дигіталісу в терапевтичних дозах знижувати активність реніну плазми, рівень циркулюючих вазопресину, норадреналіну, альдостерону [33, 38].

Згідно з останніми рекомендаціями робочої групи Європейського кардіологічного товариства, СГ показані хворим із ХСН III–IV ФК незалежно від наявності синусового ритму, а також пацієнтам з ХСН I–II ФК з наявністю фібриляції передсердь [10].

З 70–80 років ХХ століття в лікуванні ХСН почали використовувати периферичні вазодилататори. До них відносяться: прямі вазодилататори – нітрогліцерин, ізосорбіда динітрат,

молсидомін, гідралазин; антагоністи кальцію – ніфедипін, нікардипін, фелодипін, амлодипін (периферичні вазодилататори верапаміл і дилтіазем не використовуються при лікуванні ХСН внаслідок вираженої кардіодепресивної дії); агоністи калієвих каналів: міноксидил, нікорандил; альфа-адреноблокатори: празозин, доксазозин. Але з появою ІАПФ, які володіють, крім інших, вазодилатуючими властивостями, прямі вазодилататори були відсунені на другий або навіть і на третій план. Однак у деяких хворих вони можуть залишатися препаратами вибору й використовуватися в комбінації з іншими засобами [1].

До недавнього часу було загальноновизнаним, що серцева недостатність є протипоказом до призначення β -адреноблокаторів, оскільки вони володіють негативною інотропною дією [28]. Із впровадженням у практику біопсії міокарда й уточненням ролі САС у патогенезі ХСН було показано, що гіперкатехоламінемія, яка направлена на мобілізацію іно- і хронотропного резервів міокарда, сприяє погіршенню систолічної функції серця внаслідок периферичної вазоконстрикції, прямої кардіотоксичної дії та втрати специфічної чутливості β -адренорецепторів міокарда до катехоламінів (десенситизація) [10].

Встановлено, що використання β -адреноблокаторів у хворих на ХСН чинить кардіопротекторну дію завдяки сприятливому впливу на нейрогуморальний профіль (зменшення секреції норадреналіну, реніну, АТ II), зниження потреби міокарда в кисні, сприяє покращенню його систолічної функції шляхом усунення десенситизації його β -адренорецепторів [9, 10, 11, 18].

R. Doughty і співавт. [32] об'єднали результати 24 рандомізованих досліджень, які налічували 3141 хворого на ХСН. Доведено, що використання β -адреноблокаторів дозволяє вірогідно знизити смертність (на 31%). Найбільш ефективним серед β -адреноблокаторів є карведилол [9, 18, 29] – блокатор β_1 -, β_2 - та α_1 - (постсинаптичні) адренорецепторів, який проявляє виражену периферичну вазодилатувальну дію (β -адреноблокатор III покоління). Унікальними властивостями препарату є його виражений антиоксидантний ефект та антипроліферативна дія, які відіграють суттєву роль у блокуванні механізмів прогресування ХСН [11].

За даними [32], карведилол знижує смертність при ХСН в середньому на 49%. Менш ефективним є бісопролол (25%). Метопролол та інші β -адреноблокатори не виявляли суттєвого впливу на смертність хворих на ХСН.

Лікування β -адреноблокаторами хворих на ХСН починають з дуже малих доз (1/4 міні-

мальної терапевтичної) з поступовим та повільним її підвищенням.

β-блокатори не є засобом монотерапії ХСН і повинні призначатися тільки в комбінації з ІАПФ і діуретиками, й, за необхідності, із серцевими глікозидами [20], після стабілізації стану кровообігу для запобігання нових епізодів посилення ХСН [7].

Єдиної стратегії лікування хворих з діастолічним варіантом ХСН поки що не розроблено. Призначаються β-адреноблокатори для зменшення частоти скорочень серця і збільшення тривалості діастолічного наповнення шлуночків серця. Препаратами вибору є ІАПФ. Допускається призначення верапамілу, незважаючи на його негативну інотропну дію. Діуретична терапія повинна проводитися обережно.

З огляду на патогенетичні механізми діастолічного варіанту ХСН, не виправдане застосування СГ [7].

Література. 1. *Беленков Ю. Н.* Лечение сердечной недостаточности: возможности и проблемы // Кардиология. – 1994. – Т.34, №6. – С.96–98. 2. *Березин А.Е.* Перспективы ограничения ремоделирования миокарда у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью с помощью эналаприла (ренистека) и лозартапа (жозаара) // Укр. кардіол. ж. – 2001. – №1. – С.45–49. 3. *Билецкий С.В.* Диагностика начальной стадии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Здоровоохранение Беларуси. – 1993. – №10. – С.26–29. 4. *Билецкий С.В., Демешко М.І.* Застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в кардіологічній практиці // Кліні. та експерим. патол. – 2002. – Т.1, №1. – С.102–106. 5. *Билецкий С.В., Сычук А.Н., Гоженко А.И.* Взаимосвязь показателей центральной гемодинамики и некоторых функций почек у больных ишемической болезнью сердца // Врач. дело. – 1989. – №9. – С.19–21. 6. *Билецкий С.В., Сычук А.Н., Довганюк Н.И. и др.* К вопросу о патогенезе нарушений водно-электролитного обмена у больных ишемической болезнью сердца с хронической недостаточностью кровообращения // Здоровоохранение Беларуси. – 1991. – №5. – С.16–19. 7. *Бобров В.О., Жарінов О.И., Волченко Г.В. та ін.* Диагностика та патогенетична корекція дисфункції міокарда і серцевої недостатності // Методичні рекомендації. – Київ 2002. – 38 с. 8. *Ватутин П.Т., Перепелица А.П., АбуДжалия Х.Х.* Новые возможности в терапии хронической сердечной недостаточности: роль ингибиторов альдостерона // Укр. мед. альманах. – 2001. – Т.4, №3. – С.210–214. 9. *Визир В.А., Березин А.Е.* Использование бета-адреноблокаторов в лечении больных с застойной сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. ж. – 2002. – №2. – С.100–108. 10. *Воронков Л.Г.* Актуальные аспекты фармакотерапии хронической сердечной недостаточности // Укр. кардіол. ж. – 1996. – №3. – С.13–17. 11. *Воронков Л.Г.* Застосування бета-адреноблокаторів у лікуванні хронічної серцевої недостатності // Укр. кардіол. ж. – 1998. – №7–8. – С.114–117. 12. *Воронков Л.Г.* Сучасна фармакотерапія хронічної серцевої недостатності // Ж. практич. лікаря. – 1999. – №2. – С.39–42. 13. *Гасилин В.С., Карнута Г.Г., Чернышева Г.В., Горюховская Г.И.* Подходы к применению β-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 1998. – Т.38, №11. – С.75–80. 14. *Гиларевский С.Р.* Влияние валсартана на заболеваемость и летальность больных с сердечной недостаточностью, не получающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента // Междунар. мед. ж. – 2002. – №5. – С.393–401. 15. *Гиларевский С.Р.* Новые терапевтические стратегии при застойной сердечной недостаточности // Кардиология. – 1997. – Т.37, №10. – С.88–99. 16. *Гиларевский С.Р., Орлов В.А.* Новые клинические перспективы использования спиронолактона при хронической сердечной недостаточности // Российский кардиол. ж. – 2000. – №1. – С.73–77. 17. *Джей Кон, Джиаини Топелли.* Рандомизированное исследование блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана при хронической сердечной недостаточности // Междунар. мед. ж. – 2002. – №5. – С.402–409. 18. *Жарінов О.И.* Досвід рандомізованих досліджень і тактика застосування бета-адреноблокаторів при хронічній серцевій недостатності (за матеріалами 20-го та 21-го Європейських конгресів кардіологів) // Укр. кардіол. ж. – 2000. – №3. – С.108–112. 19. *Малая Л.Т., Жмуро А.В.* Лечение хронической сердечной недостаточности: современное состояние и перспективы // Dostop. – 2001. – №4(8). – С.18–27. 20. *Мареев В.Ю.* Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца // Кардиология. – 1995. – Т.35, №12. – С.4–12. 21. *Мареев В.Ю.* Новые возможности в лечении сердечной недостаточности. Полная блокада нейроморальных систем // Кардиология. – 1999. – Т.39, №12. – С.4–9. 22. *Мареев В.Ю.* Реально ли заменить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в качестве основного средства лечения хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2002. – Т.42, №12. – С.4–12. 23. *Ольбинская Л.И.* Современные представления о патогенезе хронической сердечной недостаточности и ее лечения // Рос. мед. вестн. – 2000. – Т.5, №2. – С.4–9. 24. *Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б.* Современная фармакотерапия больных с хронической сердечной недостаточностью // Вестн. Рос. АМН. – 2001. – №12. – С.12–16. 25. *Рябенко Д.В.* Друга європейська зустріч “Серцева недостатність’97”. Влияние на нейрогуморальные системы – современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности // Укр. кардіол. ж. – 1997. – №3. – С.93–94. 26. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I // Кардиология. – 1995. – Т.35, №1. – С.79–92. 27. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. Часть II // Кардиология. – 1995. – Т.35, №2. – С.81–93. 28. *Сидоренко Б.А., Ревунова И.В., Преображенский Д.В.* Карведилол и другие β-адреноблокаторы при лечении хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 1998. – Т.38, №1. – С.66–71. 29. *Ситникова М.Ю., Большакова О.О., Бродская И.С. и др.* Клиническая эффективность карведилола у больных с тяжелой сердечной недостаточностью // Герашевт. архив. – 2001. – Т.73, №1. – С.46–49. 30. *Яценский А.В.* Ингибиторы ангиотензинперетворювального ферменту в лікуванні та профілактиці серцевої недостатності // Практич. мед. – 1998. – №3–4. – С.107–111. 31. *Amidon T.M., Parmley W.W.* Is There a Role for Positive Inotropic Agents in Congestive Heart Failure: Focus on Mortality. – Clin. Cardiol. – 1994. – V.17. – P.641–647. 32. *Doughty R.N., Rodgers A., Sherpe N., Mac Mahon S.* Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 1997. – V.18, №4. – P.560–565. 33. *Ferguson D.W., Berg W.J., Sanders J.S. et al.* Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings // Circulation. – 1989. – V.80. – P.65–77. 34. *Guidelines.* The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. – Eur. Heart J. – 1997. – V.18. – P.736–753. 35. *Jager M., Gheorghiadu M., Young J.B. et al.* Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. RADIANCE Study // N. Engl. J. Med. – 1993. – V.329. – P.1–7. 36. *Progress in treatment of heart failure* // Newsletter, Hughes associates. – Oxford, 1995. – 8 p. 37. *Shipley J.B., Hess M.L.* Inotropic therapy for the failing myocardium. – Clin. Cardiol. – 1995. – V.18. – P.615–619. 38. *Thery C.* Digoxin and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure // Therapie. – 1994. – V.49. – P.211–218. 39. *Uretsky B.J., Young J.B., Shahidi F.E. et al.* Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – V.22. – P.955–962.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

С.В. Билецкий

Резюме. В литературном обзоре анализируются современные теории патогенеза и лечения хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего энзима, β -адреноблокаторы.

**MODERN NOTIONS OF THE PATHOGENESIS
AND TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE**

S.V. Biletsky

Abstract. Modern theories of pathogenesis and principles of treating chronic heart failure are analyzed in the research paper.

Key words: heart failure, inhibitors of the angiotensin-converting enzyme, β -adrenoreceptor antagonists.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2003. – Vol. 2, № 1. – P.102–106.

Надійшла до редакції 18.03.2003