

УДК 616.127-005.4-052-085-036.8

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Нурмаханова Ж.М., Мусаев А.Т., Бедельбаева Г.Г., Имангалиева А.С., Дарибаева И.С.,  
Айтбаева Ф.А., Бердибекова А.Ж., Хабланов А.Ш., Тажибай Т.М., Тунгатар Г.Д.

*Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы,  
e-mail: musaev.dr@mail.ru*

Помимо большой распространенности, ХСН имеет огромную социальную значимость, так как частота госпитализаций по поводу ХСН растет. В ходе исследования обследовано 67 больных с дилатационной кардиомиопатией, которым проведено: стандартное клиническое обследование, регистрация электрокардиограммы, эхокардиографическое исследование и велоэргометрическая проба. Применение карведилола или бисопролола в течение 6 месяцев в сочетании со стандартной терапией сопровождается хорошим клиническим эффектом, снижением функционального класса хронической сердечной недостаточности, лучшей переносимостью физической нагрузки и улучшением сократительной функции левого желудочка. У больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией показана одинаковая эффективность карведилола и бисопролола, в то время как у больных с алкогольной дилатационной кардиомиопатией применение карведилола предпочтительнее, что подтверждается достоверным снижением конечный диастолический объем (КДО) и увеличением ударный объем (УО).

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, неблагоприятный прогноз, карведилол, бисопролол, дилатационная кардиомиопатия

## MODERN TREATMENT APPROACHES OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Nurmakhanova Zh.M., Musaev A.T., Bedelbaeva G.G., Imangaliyeva A.S., Daribayeva I.S.,  
Aitbayeva F.A., Berdibekova A.Zh., Khablanov A.Sh., Tazhibay T.M., Tungatar G.D.

*Kazakh National Medical University im. S.D. Asfendiyarov, Almaty, e-mail: musaev.dr@mail.ru*

In addition to the large prevalence of CHF it has great social importance, since the frequency of hospitalizations for CHF growing. The study examined 67 patients with dilated cardiomyopathy, which carried out: the standard clinical examination, electrocardiography, echocardiography and bicycle stress test. Carvedilol or bisoprolol during 6 months in combination with standard therapy is accompanied by a good clinical effect, lower functional class chronic heart failure, exercise better tolerability and improved left ventricular function. In patients with idiopathic dilated cardiomyopathy is shown identical efficacy bisoprolol and carvedilol, while in patients with dilated cardiomyopathy alcohol preferably carvedilol, as evidenced by significant decrease in end-diastolic volume (EDV) and the increase in stroke volume (SV).

**Keywords:** chronic heart failure, adverse forecast, carvedilol, bisoprolol, dilated cardiomyopathy

### Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Изучение распространенности ХСН в Европейской части России по данным исследования ЭПОХА-ХСН показало большую распространенность ХСН, по сравнению со странами Западной Европы и США [2]. Частота хронической сердечной недостаточности (I-IV ФК) составила 10,8% у женщин и 6,4% у мужчин – в среднем 8,9% [3].

Помимо большой распространенности, ХСН имеет огромную социальную значимость, так как частота госпитализаций по поводу ХСН растет, а ее лечение связано с боль-

шими финансовыми затратами. В США ежегодные затраты на лечение ХСН достигают 38 млрд долларов (Heart disease and stroke statistics: 2005 update, 2006). В России затраты на одного больного ХСН в 2001 году составляли 45 рублей в сутки [4], что соответствует ежегодным затратам на лечение ХСН 118 млрд руб. В последние десятилетия, несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ежегодная смертность от ХСН по данным Фремингемского исследования и Рочестерского проекта, не имеет тенденции к снижению и достигает 45-50% в группе больных с тяжелой ХСН [5]. В РФ ежегодно умирает от 880 до 986 тысяч больных ХСН [6].

По данным многочисленных исследований, основными заболеваниями, фор-

мирующими ХСН, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, сахарный диабет и дилатационные кардиомиопатии (ДКМП) [6]. ДКМП – заболевание миокарда, характеризующееся развитием дилатации полостей сердца, с возникновением систолической дисфункции, но без увеличения толщины стенок. Характерно развитие прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболий, внезапной смерти. Критерием заболевания считается снижение фракции выброса левого желудочка ниже 45% и размер полости левого желудочка в диастолу более 6 см. В число причин ДКМП входят: инфекционные причины (как исход миокардита, либо развитие на фоне миокардита) – вирусные, бактериальные, грибковые, риккетсиозные, паразитарные (например, при болезни Шагаса); токсические причины – алкогольное поражение сердца, медикаментозные воздействия (антрациклины, доксорубин и др.), тяжёлые металлы (кобальт, ртуть, мышьяк, свинец). Алкогольное поражение сердца считается самой частой причиной ДКМП в обычной клинической практике, но нет четких доказательств, что в данном случае только алкоголь вызывает поражение сердца. Возможно, большее значение имеет недостаточность тиамина, столь характерная для алкоголиков. Нельзя исключить и роль генетических факторов (кардиомиопатия развивается далеко не у каждого алкоголика); аутоиммунные заболевания, включая системные заболевания соединительной ткани; феохромоцитому; нейромышечные заболевания (мышечные дистрофии Дюшенна/Беккера и Эмери-Дрейфуса); метаболические, эндокринные, митохондриальные заболевания, нарушения питания (дефицит селена, карнитина).

Морфологические признаки ДКМП – эксцентрическая гипертрофия и дилатация камер сердца. Обычно поражаются левые отделы, при наследственных формах в 1,7% случаев поражается и правый желудочек. Гистология показывает наличие распространенного склероза и гидропической дистрофии миокарда (более 30% поверхности среза), без воспалительных изменений. Не менее 50% кардиомиоцитов затронуты атрофией. Ядра клеток полиморфичны, митохондриальный матрикс кальцифицирован. Следует отметить, что воспалительные очаги могут обнаруживаться в том случае, если причиной заболевания был миокардит. Склероз миокарда обычно распространенный, но возможны и очаговые изменения. Данные критерии в основном пригодны только для диагностики идиопатической

ДКМП. Несмотря на очевидные успехи в области диагностики и лечения, ДКМП по-прежнему остаются одной из частых причин инвалидизации и смертности больных с сердечно-сосудистой патологией [7]. Это обусловлено, в том числе, отсутствием четких диагностических критериев, позволяющих отличить вторичные формы заболевания (токсические, дисгормональные) от идиопатической кардиомиопатии на ранних, доклинических стадиях, часто не сопровождающихся серьезными расстройствами систолической функции и сердечной недостаточностью. Стандартизация диагностических подходов и выявление гемодинамических маркеров позволит обосновать целесообразность этиотропного лечения и ранней профилактики различных форм ДКМП.

Неблагоприятный прогноз имеют больные дилатационной кардиомиопатией при наличии следующих проявлений: симптомы сердечной недостаточности в покое (IV функциональный класс по Нью-Йоркской классификации); выраженная дилатация левого или правого желудочка, выявленная при эхокардиографии или рентгенологическом исследовании; сферическая форма левого желудочка по данным эхокардиографии; низкая фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии; низкое систолическое АД; низкий сердечный индекс (менее 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>); высокое давление наполнения левого и правого желудочков; признаки выраженной нейроэндокринной активации – низкое содержание в крови ионов натрия, увеличенное содержание в крови норадреналина.

Десятилетняя выживаемость больных с дилатационной кардиомиопатией в среднем составляет 15-30%. Смертность достигает 10% в год. При малосимптомном течении дилатационной кардиомиопатии пятилетняя выживаемость больных не превышает 80%. У больных, госпитализированных по поводу хронической сердечной недостаточности, пятилетняя выживаемость составляет 50%. При рефрактерной сердечной недостаточности (IV функциональный класс по Нью-Йоркской классификации) выживаемость в течение 1 года не превышает 50%.

Вопросы лечения ХСН изучались в большом числе рандомизированных проспективных клинических исследований [8]. Основными препаратами для лечения ХСН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторы (БАБ), диуретики, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Одними из основных препаратов, применяемых для лечения ХСН, являются БАБ. При исследовании БАБ выявлены внутригрупповые различия препаратов (селективность, гидро/липофильность, наличие/отсутствие внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности), которые определяли различную их клиническую эффективность при ХСН. В настоящее время только четыре препарата из группы БАБ рекомендованы к использованию при ХСН – бисопролол, метопролола сукцинат, небиволол и карведилол [9]. Карведилол и бисопролол изучены в большом числе клинических исследований (CIBIS II, CIBIS III, COPENNICUS, CAPRICORN, CARMEN, SWEDISH, COMET), их эффективность доказана у больных с ХСН различной этиологии и степени тяжести [10]. Однако сравнительных работ по изучению эффективности карведилола и бисопролола у больных ХСН при ДКМП различной этиологии не проводилось.

**Цель исследования** – выявление предикторов эффективности медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включено 67 больных с дилатационной кардиомиопатией в возрасте от 19 до 69 лет (средний возраст составил  $52,9 \pm 5,5$  лет), в том числе мужчин – 37, женщин – 30. Идиопатическая ДКМП была выявлена у 22 больных и алкогольная кардиомиопатия – у 45 больных.

Больные включались в исследование при полном соответствии критериям включения/исключения. Больные методом простой рандомизации были разделены на две группы в зависимости от используемого  $\beta$ -адреноблокатора. В первой группе больные получали  $\beta$ -адреноблокатор карведилол (34 больных), во второй – бисопролол (33 больных). Исходно группы были однородны и сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам.

Определение функционального класса (ФК) ХСН проводилось согласно Российским национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010 года) [1]. Диагноз «дилатационная кардиомиопатия» выставлялся больным с дилатацией полостей сердца некоронарогенного происхождения, увеличенными размерами сердца (конечный диастолический размер левого желудочка – КДРЛЖ  $> 6,0$  см) без признаков коронарного атеросклероза.

БАБ назначались на 1-3 сутки госпитализации, при отсутствии побочного действия титрация проводилась каждые через 2 недели. Доза считалась оптимальной при достижении ЧСС в покое 60 уд/мин. Начальная доза карведилола составляла 3,125 мг 2 раза в день в течение 3 недель; в дальнейшем каждые 2 недели доза увеличивалась вдвое. Доза препарата титровалась до достижения максимальной – 50 мг в сутки, длительность терапии составила 6 месяцев. Бисопролол назначали перорально в дозе 2,5 мг в сут-

ки. Доза титровалась до максимально переносимой или до достижения целевой дозы 10 мг однократно в сутки, длительность терапии составила 6 месяцев. Все больные наряду с БАБ получали стандартную терапию ингибиторами АПФ, сердечными гликозидами, антагонистами альдостерона и диуретиками. По показаниям назначались, антиаритмические средства и антикоагулянты.

Обследование больных проводили при включении в исследование и через 6 месяцев комбинированной терапии.

Методы обследования больных: стандартное клиническое обследование (опрос, физикальное обследование, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи); регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях; эхокардиографическое исследование (конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу); велоэргометрическая проба проводили по методике ступенеобразно непрерывно возрастающих нагрузок с обязательным условием постоянного контроля за ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, артериальным давлением (АД) и состоянием больного.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ «SPSS 11.0». Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения, а также по величине асимметрии и эксцесса кривой. Из методов параметрической статистики применялся критерий  $t$  Стьюдента для оценки количественных непрерывных величин при нормальном распределении. Значение  $p$  считалось достоверным при  $\alpha \leq 0,05$ . Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В группе карведилола все больные с идиопатической ДКМП завершили полный курс лечения. Хорошая эффективность была у 8 больных (80%), удовлетворительная эффективность – у 1 больного (10%), отсутствие клинической эффективности – у 1 пациента (10%). В конце курсового лечения 4 больных получали препарат в суточной дозе 50 мг, 6 – в дозе 25 мг. При оценке среднего ФК выявлено достоверное его снижение – с  $2,7 \pm 0,1$  до  $1,9 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). В группе бисопролола все больные завершили полный курс лечения, во всех случаях переносимость препарата была удовлетворительной. К концу наблюдения уменьшение клинических симптомов ХСН (хорошая эффективность) отмечено у 7 больных (58,3%), удовлетворительную эффективность выявили у 4 больных (33,3%), отсутствие клинической эффективности у 1 (8,4%) больного. При оценке среднего ФК выявлено его снижение с  $2,9 \pm 0,1$  до  $2,0 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). За период наблюдения смертельных случаев не было. В конце курсового лечения 8 больных по-

лучали препарат в суточной дозе 10 мг и 4 больных в дозе 5 мг. Подтверждением положительного влияния БАБ на клиническое течение заболевания явилось улучшение переносимости физической нагрузки – увеличение времени и мощности нагрузки при велоэргометрии. Эффективность применения БАБ у больных с идиопатической ДКМП доказана также изменением параметров ЭхоКГ: через 6 месяцев отмечено достоверное увеличение ударного объема, ФВ левого желудочка, уменьшение конечного систолического объема и индекса массы тела как в группе карведилола, так и в группе бисопролола. Таким образом, показана примерно одинаковая эффективность 6-месячного курса кардивелола и бисопролола при лечении идиопатической дилатационной кардиомиопатии.

Полный курс наблюдения в группе бисопролола завершило 20 больных с алкогольной кардиомиопатией (один пациент выбыл из исследования). К концу курса лечения уменьшение клинических симптомов ХСН (хорошая эффективность) отмечено у 3 больных (15%), удовлетворительную эффективность выявили у 15 больных (75%), отсутствие клинической эффективности отмечено у 2 пациентов (10%). При оценке среднего по группе ФК выявлено его незначительное снижение с  $2,8 \pm 0,1$  до  $2,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). За период наблюдения смертельных случаев не было. В конце курсового лечения 4 больных получали препарат в суточной дозе 10 мг, 20 больных – в дозе 5 мг. В группе карведилола все больные завершили полный курс лечения: хорошая эффективность была отмечена у 14 пациентов (58,3%), удовлетворительная эффективность у 9 больных (37,5%), отсутствие клинической эффективности у 1 пациента (4,2%). При оценке среднего ФК выявлено его достоверное снижение – с  $2,9 \pm 0,1$  до  $1,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). В конце курсового лечения 10 больных получали препарат в суточной дозе 50 мг, 14 – в дозе 25 мг. Подтверждением положительного влияния БАБ явилось улучшение переносимости физической нагрузки, которое проявлялось увеличением времени и мощности нагрузки при велоэргометрии в обеих группах. Изучение динамики показателей ЭхоКГ подтвердило клиническую эффективность обоих препаратов: повысилась фракция выброса, увеличился ударный объем, уменьшился конечный диастолический объем, однако эти изменения были достоверны только у больных, принимавших карведилол. Таким образом, у больных с алкогольной кардиомиопатией терапия карведилолом, по сравнению с бисопрололом, в течение 6 ме-

сяцев сопровождалась лучшей переносимостью физической нагрузки, уменьшением ФК ХСН и достоверным улучшением почти всех изучаемых эхокардиографических параметров (при терапии бисопрололом достоверно улучшается только фракция выброса левого желудочка).

Корреляционный анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных параметров выявил факторы, достоверно влияющие на эффективность лечения. Неблагоприятными факторами лечения у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией являются высокий функциональный класс ХСН ( $p < 0,001$ ), молодой возраст ( $p < 0,001$ ), ФВ левого желудочка менее 30% ( $p < 0,001$ ), КДО более 200 мл ( $p < 0,05$ ). У больных с алкогольной кардиомиопатией неблагоприятными факторами являются высокий функциональный класс ( $p < 0,001$ ), длительность злоупотребления алкоголем ( $p < 0,001$ ), ФВ менее 30% ( $p < 0,01$ ), КДО более 200 мл ( $p < 0,01$ ), женский пол ( $p < 0,05$ ). К благоприятным факторам лечения алкогольной кардиомиопатии относится применение карведилола ( $p < 0,05$ ). Следовательно, проведенное исследование выявило различные факторы эффективности при алкогольной и дилатационной кардиомиопатиях.

### Заключение

Таким образом, применение бета-адреноблокаторов карведилола или бисопролола в течение 6 месяцев у больных с дилатационной кардиомиопатией в сочетании со стандартной терапией ингибиторами АПФ, сердечными гликозидами, антагонистами альдостерона и диуретиками сопровождается хорошим клиническим эффектом, снижением функционального класса ХСН, лучшей переносимостью физической нагрузки и улучшением сократительной функции левого желудочка. У больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией показана одинаковая эффективность карведилола и бисопролола, в то время как у больных с алкогольной дилатационной кардиомиопатией применение карведилола предпочтительнее, что подтверждается достоверным снижением КДО и увеличением УО.

Показателями неблагоприятного прогноза у больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией являются высокий функциональный класс ХСН, молодой возраст, ФВЛЖ < 30%, КДО > 200 мл. Показателями неблагоприятного прогноза у больных с алкогольной кардиомиопатией являются высокий функциональный класс ХСН, длительное злоупотребление алкоголем, ФВЛЖ < 30%, КДО > 200 мл, женский

пол. Использование в схеме фармакотерапии карведилола улучшает результаты лечения.

#### Список литературы

1. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № S3. – С. 1-64.
2. Мухин Н., Моисеев С., Лебедева М. и др. Тяжелая хроническая сердечная недостаточность как ведущее проявление дилатационной кардиомиопатии // Врач. – 2006. – № 12. – С. 21-26.
3. Сабиров Л.Ф., Фролова Э.Б., Мухаметшина Г.А. и др. Дилатационная кардиомиопатия // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. № 3. – С. 56а-63.
4. Мазур В.В., Калинин А.М., Мазур Е.С. Особенности ремоделирования сердца на разных стадиях хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6. № 6. – С. 818-822.
5. Мареев В.Ю., Ольбинская Л.И., Мартынов А.И. Проспективное, многоцентровое, открытое исследование эффективности и переносимости квадропила у больных с недостаточностью кровообращения, обусловленной ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией (исследование КВАНК) // Журнал сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8. № 1. – С. 42-47.
6. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В., Скворцова Е.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) // Медицинский алфавит. – 2010. – Т. 4. № 1. – С. 50-53.
7. Xu Q., Dalic A., Fang L., Kiriazis H. et al. Myocardial oxidative stress contributes to transgenic  $\beta_2$ -adrenoceptor activation-induced cardiomyopathy and heart failure // Br J Pharmacol. – 2011 Mar;162(5):1012-28.
8. Cioffi G., Tarantini L., De Feo S., Pulignano G. et al. Dilated versus nondilated cardiomyopathy in the elderly population treated with guideline-based medical therapy for systolic chronic heart failure // J Card Fail. 2004 Dec;10(6):481-9.
9. Yeoh T., Hayward C., Benson V. et al. A randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in early familial dilated cardiomyopathy // Heart Lung Circ. 2011 Sep;20(9):566-73.
10. Milhomme D. Alcoholic cardiomyopathy. How does the heart react to alcohol abuse? // Perspect Infirm. 2012 Sep-Oct;9(5):30-4.