

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СХЕМАМИ НА ОСНОВЕ КАРВЕДИЛОЛА ИЛИ ПЕРИНДОПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

И.В. Жиров^{1*}, Г.К. Сарбалинова², С.Н. Терещенко¹

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

²Областная больница. 090000, Республика Казахстан, Западно-Казахстанская область,
Уральск, ул. Комиссарская, 85

Цель. Изучить клинико-гемодинамическую эффективность монотерапии ингибитором АПФ периндоприлом и бета-адреноблокатором карведилолом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), возникшей на фоне дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) различной этиологии.

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование включены 69 пациентов с ДКМП различной этиологии: идиопатической ДКМП (ИДКМП; n=26) и алкогольной кардиомиопатией (АКМП; n=43). Пациенты групп ИДКМП и АКМП рандомизированы в группы лечения периндоприлом (группы 1 и 3, соответственно) или карведилолом (группы 2 и 4, соответственно). Длительность наблюдения составила 6 мес. До начала лечения, а также через 2 и 6 мес терапии при помощи эхокардиографии определяли конечный диастолический и систолический объем левого желудочка, ударный индекс, фракцию выброса (ФВ), а также толерантность к физической нагрузке при велоэргометрическом тесте. Оценивали безопасность терапии.

Результаты. В группе 1 средний функциональный класс (ФК) ХСН уменьшился на 20,7% (p<0,01), ФВ увеличилась на 18,2% (p<0,05). В группе 2 средний ФК уменьшился на 29,6% (p<0,01), ФВ увеличилась на 18,2% (p<0,05). В группе 3 средний ФК уменьшился на 14,3% (p<0,01), ФВ увеличилась на 19,6% (p<0,05). В группе 4 средний ФК уменьшился на 41,4% (p<0,001), ФВ возросла на 32,8% (p<0,001).

Заключение. У пациентов с АКМП использование карведилола в качестве монотерапии оказалось более эффективным по сравнению с периндоприлом. Длительная монотерапия периндоприлом и карведилолом пациентов с ДКМП переносилась удовлетворительно и была безопасной.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, хроническое злоупотребление алкоголем, хроническая сердечная недостаточность, карведилол, периндоприл, новая стратегия снижения потребления алкоголя, налмефен.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):633-639

Comparative efficacy of chronic heart failure treatment with perindopril or carvedilol in patients with alcoholic or idiopathic dilated cardiomyopathy

I.V. Zhironov^{1*}, G.K. Sarbalinova², S.N. Tereschenko¹

¹Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

²Regional Hospital. Komissarskaya ul. 85, Uralsk, West-Kazakhstan Region, 090000 Kazakhstan

Aim. To study the clinical and hemodynamic efficacy of monotherapy with ACE inhibitor perindopril or beta-blocker carvedilol in patients with chronic heart failure (CHF) due to dilated cardiomyopathy (DCMP) of various etiology.

Material and methods. Patients (n=69) with DCMP of different etiology were included into the open randomized study. Idiopathic DCMP (IDCMP) was diagnosed in 26 patients and alcoholic cardiomyopathy (ACMP) - in 43 patients. Patients of IDCMP and ACMP groups were randomized for treatment with perindopril (groups 1 and 3, respectively) or carvedilol (groups 2 and 4, respectively). Follow-up was 6 months. End-diastolic and end-systolic left ventricular volume, stroke volume index, ejection fraction (EF) and exercise capacity were determined at baseline and in 2 and 6 months of treatment. Safety of the treatments was also assessed.

Results. Group 1: the average CHF class (NYHA) decreased by 20.7% (p<0.01), EF increased by 18.2% (p<0.05). Group 2: the average CHF class decreased by 29.6% (p<0.01), EF increased by 18.2% (p<0.05). Group 3: the average CHF class decreased by 14.3% (p<0.01), EF increased by 19.6% (p<0.05). Group 4: the average CHF class decreased by 41.4% (p<0.001), EF increased by 32.8% (p<0.001).

Conclusion. Monotherapy with carvedilol in patients with ACMP was more effective than this with perindopril. Long-term monotherapy with perindopril or carvedilol in patients with DCMP was well tolerated and safety.

Key words: dilated cardiomyopathy, chronic alcohol abuse, chronic heart failure, carvedilol, perindopril, new strategy to reduce alcohol consumption, nalmefene.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):633-639

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): izhirov@mail.ru

Некоронарогенные повреждения миокарда, сопровождающиеся дилатацией полостей сердца, или дилатационные кардиомиопатии (ДКМП), являются четвертой по частоте (после артериальной гипертензии, ише-

мической болезни сердца и сахарного диабета) причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1-3].

Несмотря на очевидные успехи в области диагностики и лечения, ДКМП по-прежнему остается одной из частых причин инвалидизации и смертности больных с сердечно-сосудистой патологией. Это обусловлено, в том числе, отсутствием четких диагностических критериев, позволяющих дифференцировать идиопатическую форму заболевания и вторичные формы (токсические, дисгормональные) уже на ранних, доклинических стадиях, часто не сопровождающихся серьезными расстройствами и сердечной недостаточ-

Сведения об авторах:

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, РКНПК

Сарбалинова Гульжан Канапиевна – к.м.н., зав. отделением терапии №1 Областной больницы Западно-Казахстанской области

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, РКНПК

ностью. Стандартизация диагностических подходов, выявление гемодинамических маркеров, по мнению различных авторов [4-6], позволит улучшить не только лечение, но и раннюю профилактику возникновения различных форм ДКМП.

Известно, что прогрессирующая сердечная недостаточность часто оказывается дебютом ДКМП или его осложнений, в связи с чем лечение ХСН является важным этапом в терапии больных ДКМП любой этиологии.

Результаты крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований убедительно показали эффективность использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторов (БАБ) в лечении пациентов с ХСН, в том числе, и на фоне ДКМП [7-10]. Однако специальных сравнительных исследований по изучению этих лекарственных средств у пациентов с различной этиологией ДКМП не проводилось.

В связи с этим целью работы была сравнительная оценка клинико-гемодинамической эффективности монотерапии ИАПФ периндоприлом и БАБ карведилолом у больных с ХСН, возникшей на фоне ДКМП различной этиологии.

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование включено 69 пациентов с ДКМП различной этиологии: идиопатической ДКМП (ИДКМП) и алкогольной кардиомиопатией (АКМП). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

Диагноз ИДКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11], то есть методом исключения постинфарктного кардиосклероза, артериальной гипертонии, пороков сердца, легочного сердца, изменений сердца при системных заболеваниях, заболеваниях перикарда. Под наблюдением находились 69 больных ДКМП, из которых 26 больных (20 мужчин и 6 женщин) – с ИДКМП. Признаки зависимости от этанола или хронической алкогольной интоксикации являлись критерием исключения из этой группы. В исследование включали больных с признаками недостаточности кровообращения II-III функционального класса по NYHA (ФК) с фракцией выброса не более 32%.

В группу АКМП включили 43 больных с ХСН II-III ФК по NYHA (36 мужчин и 8 женщин). Длительность заболевания составляла от 6 мес до 5 лет. У всех больных имелась зависимость от алкоголя (шифр F10.2x.x) по критериям МКБ – 10. Средняя продолжительность злоупотребления алкоголем составляла $14,8 \pm 2,6$ лет. Оценка клинического состояния больных проводилась исходно и в динамике с использованием обще-

принятых методов (опрос, осмотр, физикальное обследование).

Первичный скрининг пациентов на наличие хронической алкогольной интоксикации проводился с использованием методик, специально разработанных для стационаров общего профиля [12]. У пациентов с положительным результатом скрининга диагностика осевых синдромов зависимости от этанола проводилась по МКБ-10. Во время проведения исследования больные полностью воздерживались от потребления алкоголя, для этих целей при необходимости проводилось специфическое противорецидивное лечение (суггестивная психотерапия, назначение специалистом психиатром-наркологом хлорпротиксена (Труксал), эсциталопрама (Ципралекс) по стандартным схемам).

В соответствии с целями исследования проводился сравнительный анализ результатов монотерапии ИАПФ периндоприлом (Престариум, Сервье, Франция) и БАБ карведилолом (Дилатренд, Ф.Хоффманн-ля Рош Лтд., Швейцария) у больных идиопатической и алкогольной кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью II-III ФК. По своему дизайну исследование было открытым. Участвующие в исследовании пациенты групп ИДКМП и АКМП методом простой рандомизации в закрытых конвертах дополнительно были разделены на группы лечения. I группа – больные ИДКМП (n=13), получавшие периндоприл в дозе 4-8 мг; II группа – больные ИДКМП (n=13), получавшие карведилол в дозе 12,5 – 25 мг в два приема; III группа – больные АКМП (n=21), получавшие периндоприл в дозе 4-8 мг на протяжении всего периода лечения; IV группа – больные АКМП (n=22), получавшие карведилол в дозе 12,5-25 мг. Препараты титровались следующим образом: периндоприл назначался в дозе 2 мг 1 р/д в течение 2 нед, с дальнейшим увеличением дозы до 4 мг в/д. Начальная доза карведилола составила 3,125 мг 2 р/д в течение 2 нед, в дальнейшем доза увеличивалась вдвое. Карведилол титровался до достижения максимальной дозы (50 мг в/сут). Длительность наблюдения составила 6 мес.

Сократительную и насосную функцию левого желудочка изучали на ультразвуковой системе «Acuson Sequoia 512» (Япония). Эхокардиографическое исследование проводили до назначения исследуемых лекарственных средств, и на фоне терапии (через 2 и 6 мес). Оценивали конечный диастолический и систолический объем левого желудочка (КДО, КСО), ударный индекс, фракцию выброса (ФВ).

Для оценки толерантности к физической нагрузке использовался велоэргометрический тест (ВЭМ). Толерантность к физической нагрузке оценивалась на велоэргометре «SECA Kardiotest 100» (Германия) по следующей методике: начальная нагрузка 30 Вт, через каждую мин мощность нагрузки увеличивалась на 10 Вт.

Критерием прекращения нагрузки были одышка, слабость. ВЭМ проводили исходно, через 2 и 6 мес терапии.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS for Windows 11.5. В случае представления данных в виде $M \pm m$, где M соответствует среднему арифметическому, m – стандартной ошибке среднего. При нормальном распределении выборок по гистограмме частот, критериям Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, по эксцессу и асимметрии достоверность различия оценивали по критерию Стьюдента, при ненормальном – по ранговому критерию Вилкоксона. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных составил $43,4 \pm 3,2$ года ($41,3 \pm 2,7$ года – пациентов с ИДКМП; $44,1 \pm 3,1$ года – пациентов с АКМП). Большинство больных были мужчины (84,1%). В большинстве случаев (37,5%) длительность заболевания составляла 1 год. ДКМП продолжительностью 2 года отмечена у 21,4% пациентов, 3 года – у 17,8%, 4 года – у 10,2%, 5 лет – у 7,3%; 6 лет – у 4,4%; 7 лет – у 1,4% пациентов. При анализе половых особенностей в длительности заболевания ярко выраженные отличия отсутствовали, хотя отмечена тенденция к большей продолжительности заболевания у мужчин по сравнению с женщинами. Различия между группами (ИДКМП и АКМП) являются статистически незначимыми ($p = 0,21$).

Практически у всех больных ИДКМП и АКМП сердечная недостаточность манифестировала в дебюте заболевания и соответствовала II-III ФК по NYHA. При изучении распределения пациентов в зависимости от функционального класса ХСН установлено, что больные с III ФК составляли 55,1%, а с II ФК – 44,9% выборки.

По тяжести ХСН больные ИДКМП и АКМП не отличались, средний функциональный класс составил $2,5 \pm 0,5$ и $2,6 \pm 0,7$ ($p > 0,05$).

При анализе динамики толерантности к физической нагрузке выявлено, что во всех группах по сравнению с исходными значениями отмечено достоверное улучшение переносимости физической нагрузки, однако у пациентов с АКМП назначение карведилола приводило к статистически достоверно более выраженному клиническому эффекту (табл. 1, 2).

Данные эхокардиографического исследования показали, что у больных ИДКМП и АКМП имеются одинаковые изменения систолической функции левого желудочка, увеличение размеров всех полостей сердца и снижение фракции выброса, каких-либо существенных различий между сравниваемыми группами не выявлено (табл. 3).

В I группе полный курс наблюдения завершили 11 больных (в 2 случаях препарат был отменен из-за появления кашля). К концу лечения хорошая клиническая эффективность отмечена у 2 больных, удовлетворительную эффективность выявили у 6 больных (54,5%), отсутствие клинической эффективности – у 2 (18,2%) пациентов. Средний ФК уменьшился на 20,7% ($p < 0,01$).

В группе II все больные завершили полный курс лечения. Хорошая эффективность была отмечена у 9 пациентов, удовлетворительная эффективность – у 3 человек, отсутствие клинической эффективности – у 1 пациента. Средний ФК уменьшился на 29,6% ($p < 0,01$).

На фоне терапии периндоприлом и карведилолом у больных ИДКМП отмечалась однонаправленная динамика КДО, КСО и ФВ. Однако лишь при применении карведилола получены достоверные различия по сравнению с исходными показателями по всем изученным параметрам. Так, КДО уменьшился на 15,9% ($с 224,4 \pm 16,8$ мл до $193,6 \pm 15,4$ мл; $p < 0,05$), КСО –

Таблица 1. Изменение толерантности к физической нагрузке у больных ИДКМП

	Мощность, Вт			Продолжительность, сек		
	Исходно	Через 2 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 2 мес	Через 6 мес
Периндоприл (I группа; n=13)	$55,8 \pm 3,9$	$60,7 \pm 4,6$	$117,7 \pm 10,8^*$	$176,7 \pm 14,8$	$226 \pm 18,4$	$307,5 \pm 17,6^*$
Карведилол (II группа; n=13)	$56,4 \pm 3,5$	$65,4 \pm 4,3$	$120,8 \pm 6,3^*$	$178,5 \pm 14,7$	$230,7 \pm 18,3$	$316,7 \pm 21,8^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

Таблица 2. Изменение толерантности к физической нагрузке у больных АКМП

	Мощность, Вт			Продолжительность, сек		
	Исходно	Через 2 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 2 мес	Через 6 мес
Периндоприл (III группа; n=21)	$56,7 \pm 3,3$	$61,4 \pm 4,3$	$120,2 \pm 6,7^*$	$178,8 \pm 13,7$	$227 \pm 17,2$	$321,3 \pm 19,5^*$
Карведилол (IV группа; n=22)	$56,8 \pm 3,4$	$66,3 \pm 4,2$	$140,8 \pm 7,3^{**†}$	$180,8 \pm 14,8$	$274,4 \pm 18,3$	$365,2 \pm 25,1^{††}$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; † $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы III

Таблица 3. Показатели центральной гемодинамики левого желудочка больных ДКМП в зависимости от этиологии

Показатель	ИДКМП (n=26)	АКМП (n=43)
КДО, мл	222,4±16,8	243,9±116,3
КСО, мл	162,3±15,7	147,6±13,7
УИ, мл/м ²	30,1±2,4	29,7±2,6
ФВ, %	24,3±1,9	26,8±2,3
КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УИ – ударный индекс; ФВ – фракция выброса		

на 23, % (с 164,6±15,7 мл до 133,9±13,2 мл; $p<0,01$), ФВ увеличилась на 23 % (с 24,2±2,4% до 31,6±2,5%; $p<0,05$). В группе пациентов, получающих периндоприл, КДО и КСО уменьшилось на 11,5% ($p>0,05$) и 12,3% ($p>0,05$), соответственно, при этом ФВ увеличилась на 18,2% (с 24,8±1,9% до 29,3±2,6%; $p<0,05$).

Полный курс наблюдения в III группе завершили 18 больных (в одном случае препарат был отменен из-за появления кашля, три пациента выбыли из исследования из-за низкой приверженности к лечению). К концу курса лечения уменьшение клинических симптомов ХСН (хорошая эффективность) отмечена у 3 больных, удовлетворительная эффективность – у 8 больных, отсутствие клинической эффективности – у 2. Средний ФК уменьшился на 14,3% ($p<0,01$).

В IV группе (n=23) все больные завершили полный курс лечения. Хорошая эффективность была отмечена у 13 пациентов, удовлетворительная эффективность – у 9 человек, отсутствие клинической эффективности – у 1 пациента. Средний ФК уменьшился на 41,4% ($p<0,001$).

У больных АКМП длительная терапия периндоприлом и карведилолом также приводила к положительной динамике эхокардиографических показателей – достоверное различие по сравнению с исходными показателями отмечено в обеих группах. Так, в группе периндоприла КДО уменьшился на 11,4% (с 227,1±16,3 мл до 203,8±15,8 мл; $p<0,05$), КСО – на 21,7% (с 166,8±14,7 мл до 137,1±12,2 мл; $p<0,05$), при этом ФВ увеличилась на 19,6% (с 25,8±2,1% до 32,1±1,6%). Однако назначение карведилола сопровождалось более выраженным уменьшением как КДО на 23,4% (с 223,4±17,6 мл до 181,1±14,4 мл; $p<0,05$), так и КСО на 36,4% (с 161,8±15,8 мл до 118,6±15,3 мл; $p<0,01$), ФВ возросла на 32,8% (с 26,4±2,1% до 39,3±1,2%; $p<0,001$).

Таким образом, более выраженные гемодинамические изменения наблюдались на фоне терапии карведилолом у больных с АКМП, при этом использование карведилола ассоциировано с более благоприятным изменением фракции выброса левого желудочка.

Обсуждение

Первичная или идиопатическая ДКМП относится к редко встречающимся заболеваниям сердца, ее средняя распространенность в европейском регионе составляет 0,73-6,95 на 100000 населения. Популяционные исследования свидетельствуют, что частота распространения ИДКМП колеблется и сильно зависит от диагностических критериев, достигая 36,5 случаев на 100000 обследованных [5, 13], причем ежегодно в этой когорте регистрируется до 6-7 новых случаев болезни [14].

Под термином «алкогольная кардиомиопатия» (АКМП) понимают весь спектр поражения миокарда, связанный с токсическим действием этанола [15-17]. Диагностические и клинические признаки, прогноз и терапевтические стратегии при АКМП и ИДКМП очень похожи. Но, вместе с тем, существуют и очень важные различия, некоторые из которых обсуждаются далее.

Пациенты АКМП составляют от 23% до 40% всех больных с поражением миокарда [15-17]. Данное состояние в 86% случаев развивается у мужчин [18, 19]. При этом, несмотря на снижение потребления алкоголя в западных индустриальных странах, новые случаи АКМП регистрируются с неизменной частотой [18].

АКМП существует в двух формах: доклинической (бессимптомной) и манифестированной (клиника ХСН). Очень важным является тот факт, что по данным большого числа авторов [20-25] выраженность злоупотребления алкоголем не коррелирует с изменениями структуры и функции миокарда. Только Urbano-Marquez с соавт. выявили линейную связь между средней ежедневной дозой алкоголя и как увеличением массы ЛЖ, так и снижением ФВЛЖ [26].

Также как и ИДКМП, АКМП характеризуется увеличением массы ЛЖ, расширением полостей сердца, истончением стенок, а также дисфункцией желудочков при отсутствии изменений со стороны коронарных артерий [4, 27]. Клинические характеристики ИДКМП и АКМП также не различаются [15, 17].

В ряде работ [28, 29] сообщается, что прогноз (выживаемость) пациентов с АКМП выше, чем при ИДКМП. К сожалению, до настоящего момента не проводилось работ по фармакотерапии АКМП, полностью удовлетворяющих требованиям доказательной медицины. Злоупотребление алкоголем являлось критерием исключения почти для всех крупных многоцентровых трайлов. Поэтому во всех клинических рекомендациях по лечению ХСН, включая российские, обращается внимание, что схема терапии в зависимости от этиологии ХСН принципиально не различается.

В работах Fauchier L. [15] и Gavazzi A. с соавт. [17] отмечено, что пациентам с АКМП достоверно реже назначаются ИАПФ (81%) и БАБ (9%) по сравнению с больными ИДКМП (91% и 34%, соответственно).

При этом назначение указанных выше групп препаратов достоверно приводит к улучшению прогноза при АКМП только у пациентов, воздерживающихся от приема алкоголя.

Вопросы лечения ХСН изучались в большом числе рандомизированных проспективных клинических исследований. Не вызывает сомнения эффективность применения ИАПФ для лечения и профилактики ХСН вне зависимости от этиологии (исследования SAVE, SOLVD Prevention, HOPE, FAMIS, FEST) [7-10]. При этом благотворное действие ИАПФ, скорее всего, является общим для всех препаратов, входящих в эту группу. В отношении БАБ ситуация несколько иная – внутригрупповые различия препаратов по их характеристикам (селективность, гидро/липофильность, наличие/отсутствие внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности) вызывают различия в клинической эффективности их использования при ХСН. На настоящий момент только три препарата из группы БАБ рекомендованы к использованию при ХСН – бисопролол, метопролол сукцинат и карведилол, а в последний пересмотр Европейских рекомендаций внесен небиволол. Карведилол применялся в большом числе клинических исследований (COPERNICUS, CAPRICORN, CARMEN, SWEDISH, COMET), его эффективность доказана у пациентов с ХСН различной этиологии, степени тяжести, в том числе и при ИДКМП [6-10,30,31]. К сожалению, сравнительных работ по изучению эффективности карведилола и ИАПФ у пациентов с ХСН вследствие ДКМП различной этиологии фактически не проводилось.

В последние годы появились сообщения об эффективности использования ИАПФ и ББ в качестве монотерапии у пациентов с ХСН [9,32]. Это позволяет получить достоверные клинические выгоды одновременно с повышением приверженности пациентов к лечению, уменьшением побочных эффектов и снижением стоимости проводимой терапии [7,9,32].

Нами продемонстрировано, что монотерапия ИАПФ периндоприлом и БАБ карведилолом достоверно улучшает клинические исходы и качество жизни больных с ДКМП вне зависимости от этиологии.

Длительная терапия периндоприлом у больных ДКМП вне зависимости от этиологии позволила стабилизировать показатели АД. Одновременно является увеличение сердечного выброса, благоприятная динамика эхокардиографических показателей. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования, происходящих при ХСН за счет подавления активности как общей, так и локальной (в ткани миокарда) системы ренин-ангиотензин. Из нежелательных эффектов проявился кашель, который наблюдался у 15,4% пациентов, что вынудило прекратить лечение этих больных.

Длительная терапия карведилолом у больных с ИДКМП привела к уменьшению ЧСС и увеличению сердечного выброса, выразившегося в приросте ударного индекса и улучшении контрактильной функции миокарда. Улучшение сократительной функции миокарда очевидно связано с альфа-блокирующей активностью карведилола, которая уменьшает постнагрузку на миокард и, соответственно, улучшает пропульсивную способность левого желудочка и приводит к уменьшению размеров сердца [30,33,34].

Следует отметить, что карведилол достоверно более эффективно улучшает показатели гемодинамики у пациентов с АКМП по сравнению с ИДКМП, что проявляется изменением объективных показателей (эхокардиографические параметры, переносимость физической нагрузки) и качества жизни пациентов.

У всех больных к концу курса лечения карведилолом отмечалось улучшение клинического состояния и самочувствия, уменьшилась выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности (одышки, периферических отеков), повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшилось качество жизни. Переносимость препарата составила 100%, побочных реакций на фоне лечения карведилолом не отмечено.

Положительное влияние карведилола на течение АКМП с ХСН связано в первую очередь с тем, что блокада β -адренорецепторов уменьшает выраженность нежелательных эффектов, связанных с длительно повышенной концентрацией катехоламинов. Кроме того, дополнительные фармакологические свойства данного лекарственного средства (блокада α -адренорецепторов, антиоксидантная активность) позволяют дополнительно снизить степень повреждения миокарда и благоприятным образом воздействовать на апоптоз кардиомиоцитов [30,33,34].

Отсутствие группы сравнения для пациентов с АКМП (аналогичная терапия без каких-либо антиалкогольных вмешательств, то есть продолжение потребления этанола) было вызвано этическими причинами, так как известны сообщения о том, что даже интенсивная и агрессивная терапия ХСН при продолжающейся алкоголизации не позволяет достичь реального клинического улучшения у данной группы больных [15-17,19,20]. Формирование же группы пациентов с АКМП, которым было бы рекомендовано воздержание от алкоголя в отсутствие фармакотерапии ХСН, также было признано нецелесообразным по этическим причинам вследствие тяжести состояния и неблагоприятного прогноза.

В заключение считаем целесообразным остановиться на крайне важном вопросе, который детерминирует клинические исходы у пациентов с АКМП. Без строгого воздержания от алкоголя любое лечение, направленное на купирование симптомов сердечной

недостаточности, априори является малоэффективным. Применявшиеся в нашей работе способы противорецидивной терапии сложны, так как в обязательном порядке требуют наблюдения психиатра-нарколога. Как известно, сам факт обращения к такому специалисту способствует определённой социальной стигматизации, ведёт к определённым практическим сложностям. В последние годы разработан принципиально новый подход – применение лекарственного препарата «по требованию», что позволяет активно вовлекать в процесс лечения тех пациентов с зависимостью от алкоголя, кто по объективным признакам не может справиться с патологической тягой к этанолу в процессе лечения АКМП. Данный фармакологический подход основан на применении модулятора опиатной системы налмефена (Селинкро).

Препарат действует на мотивационную систему мозга пациентов с алкогольной зависимостью, у которых нарушена ее регуляция. Налмефен (Селинкро) уменьшает подкрепляющие эффекты алкоголя, и, тем самым, редуцирует желание его употреблять. Налмефен (Селинкро) показан для снижения потребления алкоголя у взрослых пациентов, злоупотребляющих алкоголем, или с алкогольной зависимостью, без соматических симптомов отмены или необходимости проведения немедленной детоксикации. Препарат следует назначать в сочетании с длительной психосоциальной поддержкой, направленной на повышение приверженности к лечению и снижение потребления алкоголя. Лечение следует начинать только у пациентов, которые через две недели после первоначальной оценки по-прежнему имеют высокий уровень алкоголизации. Селинкро должен приниматься по мере необходимости, в тот день, когда существует риск злоупотребления алкоголем. Следует принять одну таблетку желательного за 1-2 часа до предполагаемого времени употребления алкоголя.

Крайне важным представляется благоприятный профиль безопасности данного средства. При изучении 604 пациентов с алкогольной зависимостью через 6 мес терапии наблюдали (по сравнению с плацебо) достоверное сокращение дней злоупотребления алкоголем – на 58%, а также среднего объема потребления – на 47%. Следует подчеркнуть, что не было зарегистрировано достоверных различий по сравнению с плацебо в отношении числа побочных эффектов, связанных с внутренними органами (включая изменения лабораторных и ЭКГ-параметров) [35].

Регистрация препарата Селинкро в России ожидается во второй половине 2014 г., таким образом, применение налмефена (Селинкро) можно будет рекомендовать врачам общей практики и кардиологам для рутинного применения у пациентов с алкогольными поражениями внутренних органов, включая АКМП.

Заключение

Отмечено значительное сходство в клинических и диагностических признаках АКМП и ИДКМП. При использовании периндоприла и карведилола в качестве монотерапии у пациентов с ИДКМП и АКМП значительно уменьшилась дилатация камер сердца, увеличилась систолическая функция левого желудочка и повысилась толерантность к физической нагрузке. У пациентов с АКМП использование карведилола в качестве монотерапии оказалось более эффективным по сравнению с периндоприлом. Длительная монотерапия периндоприлом и карведилолом пациентов с ДКМП удовлетворительно переносилась больными и являлась клинически безопасной.

Конфликт интересов. Все авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Agayev FT, Daniellian MO, Mareev VY et al. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: the contingent features, diagnosis and treatment (studies of ЕРОНА-О-НСН). Serdechnaya Nedostatochnost 2003; (5): 4-8. Russian (Ареев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная Недостаточность 2003; (5): 4-8).
- Belenkov JN, Mareev VY, Agayev FT et al. The first results of a national epidemiological study - epidemiological study of patients with chronic heart failure in the actual practice (uptake) - ЕРОНА-О-НСН. Serdechnaya Nedostatochnost 2003; (4): 116-21. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Ареев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная Недостаточность 2003; (4): 116-21).
- Hunt S., Gibbons R., Antman E. et al. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2001; 38: 2102-12.
- Piano M. Alcoholic cardiomyopathy. Incidence, clinical characteristics and pathophysiology. Chest 2002; 121: 1638-50.
- De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Dilated cardiomyopathies: changing pathophysiological concepts and mechanisms of dysfunction. J Card Surg 1999; (4): 64-74.
- Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Chest 2003; 123: 1320-24.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1670-77.
- Lechat P, Packer M., Chalon S. et al. Beta-blockers in heart failure: meta-analysis of randomized trials. Circulation 1998; 1184-1191.
- Crabbe S., Cleland J.G., Louis A. et al. Clinical trials update: CAPRICORN, COPENICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. Eur J Heart Fail 2001; 3: 381-387.
- Dargie H. β -blockers in heart failure. Lancet 2003; 362: 2-3.
- Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1995; 93: 841-2.
- Moiseyev VS, editor. Rapid diagnosis (screening) of chronic alcohol intoxication in patients with somatic profile. Guidelines Ministry of Health number 99/174. Moscow: Russian Ministry of Health; 2001. Russian (Моисеев В.С., редактор. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. Методические рекомендации Минздрава РФ №99/174. М: МЗ РФ; 2001).
- Gillum RF. Heart failure in the United States, 1970-1985. Am Heart J 1987; 113: 1043-45.
- Kasper E, Willem W, Hutchins G, et al. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 586-90.
- Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2000; 21: 306-14.
- McKenna C, Codd M, McCann H, et al. Alcohol consumption idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. Am Heart J 1998; 135: 833-7.
- Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, et al. On behalf of the Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC) Alcohol abuse and cardiomyopathy in men. Am J Cardiol 2000; 85: 1114-18.
- Detailed Diagnoses and Procedures, National Hospital Discharge Survey, 1993. Vital and Health Statistics 1995; 13(122): 1-294.
- Fernández-Sol J, Estruch R, Nicol s J-M et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. Am J Cardiol 1997; 80: 481-48.
- Mathews E, Gradin J, Henry W, et al. Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure. Am J Cardiol 1981; 47: 570-8.
- Lazarevi A, Nakatani S, Nekovi A et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1599-606.
- Fernández-Sol J, Nicol s J, Par J, et al. Diastolic function impairment in alcoholics. Alcohol Clin Exp Med 2000; 24: 1830-35.
- Kupari M, Koskinen P, Suokas A, et al. Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics. Am J Cardiol 1990; 66: 1473-7.
- Silberbauer K, Juhasz M, Ohrenberger G, et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in young alcoholics. Cardiology 1988; 75: 431-9.
- Askanas A, Udoshi M, Sadjadi S. The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study. Am Heart J 1980; 99: 9-16.
- Urbano-M rquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. N Engl J Med 1989; 320: 409-15.
- Dancy M, Leech G, Bland J, et al. Preclinical left ventricular abnormalities in alcoholic are independent of nutritional status, cirrhosis and cigarette smoking. Lancet 1985; 1: 1122-5.
- Kinny E, Wright R, Caldwell J. Risk factors in alcoholic cardiomyopathy. J Angiol Vasc Dis 1989; 4: 270-5.
- Prazak P, Pfisterer M, Osswald S et al. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic cardiomyopathy. Eur Heart J 1996; 17: 251-7.
- Bergstroem A, Andersson B, Edner M, et al. Carvedilol improves diastolic function in patients with diastolic heart failure. For the SWEDIC investigators. Circulation 2001; 104: 711-8.
- Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol Produces Dose- Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. Circulation 1996; 11: 2807-16.
- Di Lenarda, R. DeMaria, A. Gavazzi et al. Long-term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy. Heart 1998; 79: 337-44.
- Packer M, Coats A, Fowler M, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1651-8.
- Toyama T, Hoshizaki H, Seki R, et al. Efficacy of carvedilol treatment on cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with dilated cardiomyopathy: comparison with metoprolol therapy. J Nucl Med 2003; 44: 1604-11.
- Mann K., Bladstrom A., Torup L. et al. Extended the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. Biological Psychiatry 2013; 73:706-13

Поступила: 05.11.2013

Принята в печать: 06.11.2013