

Как лечить диастолическую дисфункцию сердца?

Источник: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91459>

Авторы: [Агеев Ф.Т.¹](#), [Овчинников А.Г.¹](#), [Мареев В.Ю.¹](#), [Беленков Ю.Н.¹](#)

Учреждения: НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава РФ

К настоящему времени доказано, что примерно в 30-40% всех случаев сердечной недостаточности (СН) в основе данного синдрома лежит диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [1]. Вместе с тем лечение диастолической дисфункции в отличие от систолической до сих пор остается плохо изученной областью кардиологии. И тому есть определенные причины. Так, в большинстве крупных контролируемых испытаний по СН наличие сохраненной систолической функции ЛЖ было критерием исключения. Кроме того, существуют определенные сложности неинвазивной оценки диастолической функции ЛЖ, обусловленные рядом технических трудностей и отсутствием четких верифицированных критериев диагностики. Ситуация еще больше осложняется тем, что диастолическая дисфункция в изолированной форме встречается сравнительно редко, чаще же наблюдается сочетание диастолических нарушений с той или иной степенью систолической дисфункции.

На сегодняшний день основным направлением в лечении диастолической дисфункции является воздействие на подлежащее (основное) сердечно-сосудистое заболевание. Поскольку диастолическая СН может развиваться в результате ишемии миокарда, артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и констриктивного поражения миокарда/перикарда, все эти состояния следует выявлять и лечить согласно принятым схемам. Помимо этого, тактика лечения определяется тяжестью симптоматики, степенью выявленных диастолических нарушений и давлением наполнения ЛЖ. Большое значение придается своевременному обнаружению и коррекции предрасполагающих факторов (профилактика тахикардии, восстановление синусового ритма и др.). В таблице перечислены основные лечебные меры, направленные на улучшение диастолической функции ЛЖ.

Диастолическая дисфункция: цели и методы лечения (адаптировано из: [2])

Контроль венозного легочного давления (снижение давления наполнения ЛЖ)	Ограничение соли Диуретики Ингибиторы АПФ
Поддержание и/или восстановление синусового ритма (сохранение сократительной функции левого предсердия - ЛП)	Электрическая или медикаментозная кардиоверсия Медикаментозное поддержание синусового ритма при высоком риске мерцательной аритмии Последовательная двухкамерная стимуляция
Контроль ЧСС	β-Адреноблокаторы Радиочастотная абляция и постановка электрокардиостимулятора (ЭКС)
Лечение и предотвращение миокардиальной ишемии	Нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты Ca ²⁺
Реваскуляризация миокарда	Адекватный контроль за артериальным давлением (АД), регресс гипертрофии ЛЖ Антигипертензивные препараты
Подавление нейрогуморальной активации	β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ

Предотвращение и/или регресс фиброза миокарда	Ингибиторы АПФ, спиронолактон Антиишемические препараты
Улучшение активной релаксации	Ингибиторы фосфодиэстеразы
Систолическая разгрузка ЛЖ (уменьшение постнагрузки)	Лечение ишемии миокарда Контроль венозного легочного давления (снижение давления наполнения ЛЖ).

Поскольку тяжесть клинической картины у пациента с диастолической СН во многом определяется тяжестью диастолической дисфункции (степенью повышения давления наполнения ЛЖ), важным принципом лечения диастолической СН является снижение преднагрузки на ЛЖ (с помощью диуретиков, нитратов) [3], однако следует помнить, что по мере прогрессирования диастолической дисфункции возрастает значимость высокого давления в ЛП в обеспечении надлежащего сердечного выброса, а у пациентов с рестриктивным трансмитральным диастолическим потоком (ТМДП), т.е. с крайне выраженными нарушениями пассивных свойств миокарда, наполнение ЛЖ определяется исключительно высоким давлением в ЛП. Поэтому чрезмерное снижение преднагрузки на ЛЖ (избыточный диурез при применении мочегонных препаратов или венодилатация в случае нитратов) у таких больных чревато резким уменьшением объема наполнения ЛЖ и, соответственно, снижением сердечного выброса. В этих случаях оправдана тактика аккуратного снижения давления в ЛП (преднагрузки на ЛЖ) до появления первых признаков "фиксации" сердечного выброса (быстрой утомляемости при физической нагрузке).

Поскольку прием диуретиков сопровождается избыточной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), целесообразно их сочетание с ингибиторами АПФ и/или спиронолактоном.

Поддержание и/или восстановление синусового ритма (сохранение сократительной функции ЛП)

У пациентов с диастолической дисфункцией большое значение имеет "удержание" синусового ритма. Это продиктовано той большой ролью, которая отводится миокарду ЛП в обеспечении нормальной переносимости физических нагрузок. В норме, во время физической нагрузки, сопровождающейся повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и укорочением времени диастолического заполнения, для обеспечения адекватного прироста сердечного выброса требуется быстрое и достаточное заполнение ЛЖ. Организм успешно справляется с этой задачей за счет использования своего, так называемого диастолического резерва - активизации насосной функции ЛП. В условиях значительного укорочения диастолы (в момент физической нагрузки) кровь чисто механически не успевает перетечь в ЛЖ за время ранней диастолической фазы и акцент заполнения ЛЖ смещается на позднюю диастолу, т.е. на систолу ЛП. К началу предсердного сокращения в полости ЛП скапливается избыточное количество крови, что через универсальный механизм Франка-Старлинга сопровождается сильным и энергичным сокращением миокарда ЛП - происходит "предсердная подкачка".

Весьма важным, с гемодинамической точки зрения, представляется тот факт, что поддержание необходимого наполнения ЛЖ с помощью предсердной подкачки происходит без сколько-нибудь значимого повышения легочного венозного давления. Кроме того, именно ЛП является камерой основной "гемодинамической атаки" при диастолической дисфункции, что резко увеличивает вероятность возникновения мерцательной аритмии. Поэтому появление последней требует как можно быстрого восстановления синусового ритма (электрическая или

медикаментозная кардиоверсия) с последующим как можно более долгим его удержанием (β -адреноблокаторы, амиодарон).

Купирование/предотвращение тахикардии

Вместе с поддержанием синусового ритма у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ большое значение имеет создание оптимальных условий для заполнения ЛЖ, что достигается с помощью адекватного урежения ЧСС. Данная мера является одним из самых простых и одновременно эффективных способов улучшения диастолической функции ЛЖ, поскольку автоматически приводит к увеличению продолжительности диастолы и, соответственно, нормализации диастолического заполнения ЛЖ. При тахикардии фаза диастазиса (временной промежуток между ранним диастолическим наполнением и систолой предсердий), как правило, отсутствует и сокращение ЛП наступает до того, как завершится раннее диастолическое заполнение ЛЖ. Это приводит к снижению толерантности к физическим нагрузкам, поскольку предсердная подкачка уже частично задействована в условиях покоя.

Как известно, для урежения и/или контролирования ЧСС используют β -адреноблокаторы или антагонисты Ca^{2+} . С учетом их высокой антиангинальной и антигипертензивной эффективности (что само по себе оказывает благоприятное воздействие на диастолическое наполнение ЛЖ, см. далее) препараты данных групп служат весьма эффективными средствами лечения диастолической СН. Однако урежение ЧСС должно являться первоочередной мерой лишь у пациентов с изолированным нарушением активной релаксации, поскольку у таких лиц акцент заполнения ЛЖ смещен на систолу предсердий и удлинение диастолы создаст условия для полного завершения процессов активной релаксации (исходно замедленных) к моменту систолы ЛП. Это будет способствовать гемодинамической разгрузке ЛП, восстановлению "диастолического резерва" и повышению толерантности к физическим нагрузкам [4].

Сложнее дело обстоит с пациентами, имеющими псевдонормальный или рестриктивный ТМДП, где акцент заполнения ЛЖ приходится уже на фазу ранней диастолы. При этом сократительной функции ЛП в обеспечении эффективного наполнения ЛЖ как в покое, так и во время физической нагрузки отводится незначительная роль, поскольку длительное воздействие высокого давления на стенку ЛП и постоянное сокращение последнего против высокой постнагрузки (со стороны ригидного ЛЖ) приводит к истощению его сократительной способности. В этой связи удлинение периода диастолического наполнения ЛЖ не только не улучшит клинический статус таких пациентов, но и может сопровождаться гемодинамическим ухудшением, поскольку удлинение диастолы в условиях ригидного ЛЖ создаст предпосылки для диастолической митральной регургитации и еще большего повышения давления в ЛП. Следовательно, первоочередной мерой у пациентов с псевдонормальным или рестриктивным ТМДП должна являться гемодинамическая разгрузка ЛП (с помощью мочегонных и/или нитратов), и лишь только после того, как удастся добиться снижения давления в ЛП (что на ТМДП отразится появлением спектра с нарушенной релаксацией), оправдано использование отрицательных хронотропных препаратов.

Лечение и предотвращение миокардиальной ишемии

Поскольку одним из ранних событий ишемического каскада является диастолическая дисфункция, наличие ишемической болезни сердца (ИБС) считается одним из главных факторов, предрасполагающих к возникновению диастолических нарушений. Действительно, более чем у 90% пациентов с ИБС выявляются те или иные диастолические нарушения [5], в основе которых могут лежать как нарушение активной релаксации (главным образом как следствие нарушения соотношения потребность/доставка кислорода непосредственно при

ишемии миокарда), так и фибротические процессы в миокарде (постинфарктный или атеросклеротический кардиосклероз). Таким образом, улучшению активной релаксации при ИБС во многом будет способствовать использование антиангинальных/антиишемических средств: нитратов, β -адреноблокаторов и антагонистов Ca^{2+} , а также принятие мер по своевременной реваскуляризации миокарда.

Артериальная гипертензия (АГ)

У пациентов с АГ диастолическая дисфункция ЛЖ является самым ранним проявлением кардиальной дисфункции (т.е. гипертонического сердца) [6], причем даже при отсутствии гипертрофии миокарда ЛЖ. В принципе нарушение активной релаксации ЛЖ сопровождает любое повышение АД, поскольку скорость расслабления ЛЖ напрямую зависит от величины постнагрузки на ЛЖ: чем выше постнагрузка (АД), тем медленнее релаксация и наоборот. Кроме того, одним из самых распространенных осложнений гипертонической болезни является развитие гипертрофии миокарда ЛЖ - фактора, независимо от уровня АД как замедляющего скорость активной релаксации, так и способствующего повышению жесткости миокарда ЛЖ.

Поскольку практически все гипотензивные препараты способны уменьшать гипертрофию ЛЖ, частичную нормализацию диастолической функции ЛЖ следует ожидать в случае эффективного контролирования АД вне зависимости от используемого гипотензивного препарата. Возможно, что на гипертрофию ЛЖ наиболее эффективно воздействуют ингибиторы АПФ [7].

Возможно, это связано не только с устранением гемодинамических стимулов роста миокарда (универсальное свойство всех гипотензивных препаратов), но и специфическим воздействием на патогенетические звенья диастолической дисфункции (см. далее).

Специфическое медикаментозное воздействие на диастолу

Все сказанное касалось общих мероприятий, направленных главным образом на косвенную коррекцию диастолических расстройств. Существуют ли на сегодняшний день какие-либо возможности патогенетического лечения, т.е. лечения, непосредственно воздействующего на основные детерминанты диастолического наполнения: активную релаксацию и пассивные свойства миокарда?

Сразу следует оговориться, что серьезных крупномасштабных исследований, посвященных этой проблеме, в мире практически не проводилось. Поэтому любые заключения по патогенетической терапии диастолической дисфункции во многом носят спекулятивный характер. Теоретически патогенетическое лечение может быть направлено как на процессы активной релаксации, так и на пассивные (жесткостные) свойства миокарда. Однако все большее число специалистов приходит к убеждению, что непосредственное воздействие на процессы активного расслабления миокарда с целью его улучшения на современном этапе не представляется таким уж однозначно позитивным эффектом.

Блокада РААС

На современном этапе патогенетическое лечение диастолических расстройств должно предусматривать прежде всего воздействие на жесткостные характеристики миокарда. В этой связи большие перспективы связываются с препаратами, блокирующими активность РААС (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину (А-II), антагонисты рецепторов к альдостерону), поскольку именно эффекторам данной нейрогуморальной системы (А-II и альдостерону) отводится одна из ключевых ролей в активизации фибротических процессов в миокарде [8].

Ремоделирование интерстициального компонента управляется главным образом нейрогуморальными факторами, прежде всего РААС и ее эффекторами - А-II и альдостероном [9]. К настоящему времени можно утверждать следующее:

1. ведущая роль в повышении жесткостных характеристик миокарда отводится избыточному накоплению коллагена в интерстициальном пространстве, а не гипертрофии миоцитов (хотя последняя тоже задействована в формировании жесткого ЛЖ);
2. если в условиях имеющейся гипертрофии миокарда удастся предотвратить появления фиброза, то жесткость миокарда остается в пределах нормы;
3. регрессия фиброза (но не гипертрофии) сопровождается нормализацией жесткостных характеристик миокарда. И именно в воздействии на процессы интерстициального ремоделирования следует ожидать определенного превосходства блокаторов рецепторов к А-II над ингибиторами АПФ.

К настоящему времени накоплен достаточный объем экспериментальных данных, позволяющих предполагать преимущество блокаторов рецепторов к А-II над ингибиторами АПФ, прежде всего относительно воздействия на процессы фиброза в миокарде. Считается, что доступность АТ2-рецепторов действию А-II, имеющее место при использовании блокаторов рецепторов к А-II, но отсутствующее у ингибиторов АПФ, приводит к более выраженному антипролиферативному эффекту, связанному со стимуляцией данного типа ангиотензиновых рецепторов [10]. Данное предположение усиливается тем фактом, что при многих патологических состояниях в миокарде отмечается увеличение относительной плотности АТ2-рецепторов, причем, как было показано в исследованиях, выполненных как на животных, так и на человеке, основным местом их экспрессии как раз и являются фибробласты, ответственные за синтез коллагенового матрикса [11, 12].

Кроме того, сама изолированная блокада АТ1-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению образования А-II, что загружает и без того свободные действию А-II АТ2-рецепторы, способствуя усилению антиростовому эффекту их стимуляции. Вместе с тем подавление активности АПФ сопровождается увеличением содержания А- I (по механизму отрицательной обратной связи), причем как на тканевом, так и на циркуляторном уровне (в последнем случае хронический прием ингибиторов АПФ сопровождается повышением плазменной концентрации А- I в 3-5 раз). В результате этого в большей степени начинают "загружаться" АПФ-независимые ферментные системы образования А-II в миокарде, что в определенной степени может приводить к нейтрализации ингибиторного влияния АПФ на синтез А-II.

β-Блокаторы и антагонисты Ca²⁺

Долгое время β-блокаторам и антагонистам Ca²⁺ приписывалась способность оказывать прямое благоприятное действие на диастолическую функцию ЛЖ (помимо их антигипертензивного и антиишемического эффекта). Выводы были сделаны на основании того, что в ходе лечения препаратами данных классов ТМДП с нарушенной релаксацией приобретал черты нормального. Однако как было выяснено позже, при интерпретации динамики показателей ТМДП следует учитывать феномен его "псевдонормализации", при котором дальнейшее прогрессирование диастолических нарушений приводит к тому, что ТМДП по своему внешнему виду становится неотличимым от нормального [13]. Проведение же исследований с одновременной катетеризацией левых отделов сердца показало, что по крайней мере в острую фазу β-блокаторы и антагонисты Ca²⁺ несколько не влияют на податливость ЛЖ и в действительности ухудшают процессы активной релаксации [14-16]. Нормализация же ТМДП в

таких случаях отражала не улучшение диастолических свойств ЛЖ, а, наоборот, свидетельствовала о росте давления его наполнения.

Список литературы

1. Vasan R, Benjamin E, Levy D. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1565-74.
2. Smith T. (ed): Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 241.
3. ACC/AHA Task Force Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on evaluation and management of heart failure). Guidelines for evaluation and management of heart failure. Circulation 1995; 92: 2764-84.
4. Kitzman D, Higginbotham M, Cobb F et al. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1065-72.
5. Bonow R, Bacharach S, Green M et al. Circulation 1981; 64: 315-23.
6. Frohlich E, Apstein C, Chobanian A. et al. N Engl J Med 1992; 327: 998-1008.
7. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Am J Hypertension 1992; 5: 95-110.
8. Weber K, Brilla C. Circulation 1991; 83: 1849-65.
9. Booz G, Dostal D, Backer K. Am J Cardiol 1999; 83: 44H-47H.
10. Matsubara H. Circ Res 1998; 83: 1182-91.
11. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y et al. Circulation 1997; 96: 3954-62.
12. Tsutsumi H, Matsubara H, Ohkubo N et al. Circ Res 1998; 83: 1035-46.
13. Appleton C, Hatle L, Popp R. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 426-40.
14. Caramelli B, dos Santos R, Abensur H et al. Clin Cardiol 1993; 16: 809-14.
15. Kass D, Wolff M, Ting C et al. Ann Intern Med 1993; 119 (6): 466-73.
16. Nishimura R, Schwartz R, Holmes D et al. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 182-8.