

Диастолическая сердечная недостаточность

Е.П. Свищенко, Е.А. Матова

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Сердечная недостаточность — это неспособность сердца в полной мере выполнять свою насосную функцию, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью в кислороде и питательных веществах, с одной стороны, и возможностями сердца, с другой.

Традиционно хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и ее тяжесть ассоциируют со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), которую обычно оценивают по его фракции выброса (ФВ). Однако у части больных признаки недостаточности кровообращения отмечают при незначительно измененной или даже нормальной систолической функции ЛЖ. Удельный вес этой группы пациентов достаточно высок — от 35 до 50% [1]. В таких случаях используется термин «ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ». Показано, что на 6806 больных с ХСН, проживающих в 24 странах Европейского Союза, у 54% диагностируют ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и у 46% — ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ [2]. Независимо от ее варианта ХСН относится к синдромам с неблагоприятным прогнозом, особенно в тех случаях, когда невозможно повлиять на причину, вызвавшую ее развитие. Ежегодная смертность пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ достигает 19%. При диастолическом варианте ХСН этот показатель в 2,4 раза ниже и составляет в среднем около 8% [1], однако это в 8 раз превышает ежегодную смертность у лиц соответствующего возраста без сердечно-сосудистой патологии. Долговременный прогноз, в частности 5-летняя выживаемость, у больных с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ, по одним данным сопоставим [3], по другим же — выживаемость пациентов последней группы лучше [4].

Согласно существующим рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов (2006) ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ диагностируется при наличии симптомов и клинических призна-

ков сердечной недостаточности и ФВ >45%. Действующие рекомендации рабочей группы Европейского общества кардиологов (2008) рассматривают в качестве пограничных значений величину ФВ >45-50%. Указанный критерий выбран условно, что связано с резким ухудшением прогноза жизни больных с ФВ <40% независимо от этиологии ХСН.

Сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией ЛЖ и диастолическая сердечная недостаточность не являются синонимами. Первая — более широкое понятие, включающее любые проявления сердечной недостаточности с ФВ >45%, вторая — только случаи сердечной недостаточности с подтвержденным нарушением диастолической функции ЛЖ. Сердечную недостаточность с сохраненной систолической функцией ЛЖ диагностируют в различных клинических ситуациях, диапазон которых колеблется от ошибок в трактовке клинической картины и ЭхоКГ-данных (например, митральной недостаточности, когда показатель ФВ завышен вследствие регургитации) до тяжелых нарушений диастолической функции с симптомами истинной сердечной недостаточности. Заподозрить диастолическую сердечную недостаточность практический врач должен в тех случаях, когда ФВ >45% (особенно >50%) и очевидна клиническая картина сердечной недостаточности с ее типичными проявлениями: одышкой, ортопноэ, отеками и др. Никаких клинических отличий диастолической сердечной недостаточности от систолической нет. Характерна ЭхоКГ-картина: конечно-диастолический размер ЛЖ не увеличен, стенки, как правило, утолщены, ФВ в норме. Эти признаки указывают на высокую вероятность диастолического варианта сердечной недостаточности и требуют исключения других причин сердечной недостаточности с сохраненной ФВ.

Причины ХСН у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ

- Диастолическая дисфункция
- Аномальное расслабление ЛЖ:

- диффузная ишемия;
- гипертрофия ЛЖ (артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз);

- кардиомиопатия;
- пожилой возраст.

Изменение пассивных эластических свойств миокарда ЛЖ:

- гипертрофия миокарда;
- накопление аномального коллагена;
- фиброз;
- инфильтративные заболевания сердца (амилоидоз, саркоидоз);
- гемохроматоз;
- эндокардиальные поражения (эндомиокардиальный фиброз).

- Транзиторное ухудшение диастолической функции ЛЖ, которое при последующих исследованиях исчезает (тахикардия, ишемия, высокое артериальное давление (АД), алкогольная кардиомиопатия).

- Правожелудочковая сердечная недостаточность (при хронических обструктивных заболеваниях легких).

- Механическое препятствие притоку крови в ЛЖ (митральный стеноз, миксома левого предсердия, констриктивный или экссудативный перикардит, тампонада).

- Брадисистолии.

- Неправильная интерпретация систолической функции ЛЖ (например, при митральной недостаточности).

Наличие диастолической ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ предполагает диастолические механизмы формирования сердечной недостаточности. У многих пациентов с ХСН систолическая и диастолическая дисфункции сосуществуют. По мере прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ на стадии ее декомпенсации присоединяется систолическая дисфункция ЛЖ. При сниженной систолической функции ЛЖ и повышении давления в легочных венах определяют систолическую ХСН с вторичной диастолической дисфункцией ЛЖ.

Патофизиологические механизмы развития диастолической сердечной недостаточности

Под нормальной диастолической функцией подразумеваются способность ЛЖ принимать объем крови, достаточный для поддержания адекватного сердечного выброса при давлении в легочных венах, не превышающем 12 мм рт. ст. Невозможность

заполнения кровью ЛЖ без компенсаторного повышения давления в левом предсердии приводит к развитию застойной сердечной недостаточности. Наполнение ЛЖ при этом замедлено, отсрочено либо неполное. Неспособность ЛЖ при нагрузке увеличивать свою полость обуславливает уменьшение ударного объема и сопровождается клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Как известно, процесс диастолы подразделяется на четыре периода: изоволюмическое расслабление, быстрое раннее наполнение, медленное наполнение (или диастазис) и сокращение предсердия; продолжается от момента завершения выброса крови (закрытие полулунных клапанов аорты) до момента закрытия митрального клапана. Наполнение ЛЖ происходит вначале пассивно – под влиянием градиента давления между левым предсердием и несокращающимся желудочком сердца, затем вследствие сокращения левого предсердия. В физиологических условиях 70% кровенаполнения ЛЖ осуществляется в фазу быстрого наполнения и примерно около 30% – в предсердную систолу. В период диастазиса кровоток из левого предсердия в левый желудочек минимальный.

Основными детерминантами диастолической функции ЛЖ являются активное расслабление и податливость ЛЖ. Расслабление миокарда ЛЖ начинается уже во вторую половину систолы, захватывает период изоволюмического расслабления и завершается в фазу раннего диастолического наполнения. Способность миокарда к полноценному расслаблению определяет насосную функцию сердца. В этот период создаются условия для эффективного венозного возврата крови к предсердиям, наполнения желудочков и последующего оптимального ударного выброса. Расслабление – это энергетически зависимый процесс, определяющийся скоростью диссоциации актина и миозина, активностью поглощения ионов Ca^{2+} саркоплазматическим ретикуломом, а также снижением содержания Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцита. Затраты энергии на инактивацию кальция значительно превышают затраты на его доставку к миофиламентам, что делает диастолу наиболее ранней и уязвимой мишенью при заболеваниях сердца. Снижение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в результате транзиторной ишемии миокарда, ослабление биосинтеза АТФ и креатинфосфата вследствие фиброза и гипертрофии задерживает выход Ca^{2+} из цитоплазмы, захват его саркоплазматическим ретикуломом. В результате

расслабление миофибрилл неполное или замедленное. Процесс активной релаксации ЛЖ зависит не только от инактивации миокардиальных клеток. На уровне целого сердца это – возврат желудочка к исходным значениям давления и объема, происходящий в раннюю диастолу. Активное расслабление определяется временем и скоростью снижения давления в левом желудочке в период изоволюмического расслабления, расширением полости желудочка с последующим всасыванием крови в результате феномена «эластической отдачи». Изменение формы ЛЖ во время сердечного цикла от эллипсоидной в систолу к сферичной в диастолу представляет собой обязательный компонент нормальной систолической и диастолической функций желудочка. Относительное удлинение ЛЖ в систолу позволяет выбрасывать больший объем при меньшем миокардиальном напряжении. Сферизация желудочка в раннюю диастолу с пассивным удлинением кардиомиоцитов сопровождается увеличением объема и служит дополнением к наполнению в раннюю диастолу. На расслабление ЛЖ влияют и согласованность процессов сокращения и расслабления миокарда, и уровень активности симпатoadреналовой системы.

Податливость ЛЖ относится к пассивным характеристикам сердца и отражает растяжимость камеры ЛЖ во время его заполнения. Пассивные свойства миокарда начинают определять заполнение ЛЖ уже в раннюю диастолу, но максимально воздействуют на процесс наполнения в фазу диастазиса и систолы предсердия. Снижение податливости ЛЖ приводит к более крутому наклону кривой давление/объем, при этом для увеличения объема ЛЖ в диастолу требуется большее давление заполнения. Так, повышение конечно-диастолического давления ЛЖ >16 мм рт. ст. или давления в легочных венах >12 мм рт. ст. при конечно-диастолическом индексе ЛЖ <97 мл/м² свидетельствует о существенном снижении его растяжимости. Гипертрофия и фиброз уменьшают податливость сердечной мышцы. На жесткость камер сердца влияют перикардиальное и внутриплевральное давление, тургор коронарных артерий, межжелудочковые взаимодействия. Жесткость миокарда определяется также соотношением эластина и коллагена во внеклеточном пространстве. При гипертрофии это соотношение уменьшается, что способствует снижению эластичности миокарда и повышению его жесткости. В экстрацеллюлярном матриксе миокарда крыс при гипертрофии сердца выявлен высокий уровень тканевого ингибитора

металлопротеиназы-4, обладающего эластинолитической активностью, что, очевидно, определяет снижение уровня эластина в гипертрофированном сердце.

Активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем усиливает процессы клеточной гипертрофии и фиброз миокарда. Ангиотензин II стимулирует продукцию коллагена с относительным повышением содержания коллагена I типа, являющегося главной детерминантой диастолической жесткости. При введении ангиотензина II в культуру фибробластов миокарда наблюдается дозозависимый синтез протеинов соединительной ткани [5]. В концентрации 10^{-7} моль/л ангиотензин II достоверно снижает активность металлопротеиназы-1, участвующей в деградации интерстициального коллагена [6]. Нарушение архитектоники миокарда, вызванное избыточным образованием ангиотензина II, К.Т. Weber сравнил с контрактурой Дюпюитрена. Существенная роль в развитии фиброза, по мнению ряда исследователей, принадлежит и альдостерону. Норадреналин запускает процессы ремоделирования миокарда, непосредственно воздействуя на α - и β -адренорецепторы. Активируя протеинкиназу А и С, фосфолипазу С, норадреналин повышает содержание внутриклеточного кальция и цАМФ, что закономерно способствует гипертрофии кардиомиоцита. Длительная активация симпатoadреналовой системы стимулирует процессы тканевого роста, вызывая ремоделирование ЛЖ и ухудшая его кровоснабжение. Повышение симпатического тонуса неизменно сопровождается увеличением выработки ренина, а в дальнейшем и ангиотензина II в результате стимуляции β -адренорецепторов юктагломерулярных клеток.

Состояние диастолической функции ЛЖ во многом определяется пред- и постнагрузкой на ЛЖ [7]. На эффективность его наполнения влияют функциональные возможности левого предсердия. Параметры диастолы зависят от площади митрального отверстия, сил трения и инерции, которые возникают в потоке крови, возраста, массы тела человека. Диастолические нарушения ЛЖ не всегда сопровождаются повышением давления наполнения. При незначительном замедлении расслабления ЛЖ происходит компенсаторное перераспределение кровотока в пользу систолы предсердия. За счет более энергичного сокращения левого предсердия общее диастолическое наполнение поддерживается на нормальном уровне без сопутствующего повышения венозного легочного давления. Подобный характер

диастолического наполнения ЛЖ отмечают у здоровых людей старшей возрастной группы, который расценивается как вариант нормы. Прогрессирующее замедление расслабления и повышение жесткости камеры ЛЖ сопровождается вынужденным ростом давления заполнения ЛЖ. Отмечается еще большее затруднение притока крови к левому желудочку и патологический рост давления в легочной артерии. Критическое снижение притока крови к ЛЖ сопровождается падением сердечного выброса и развитием застоя в легких [8].

Снижение сердечного выброса при диастолическом варианте ХСН обусловлено ухудшением растяжимости ЛЖ вследствие усиления его жесткости. Кардинальный признак диастолической ХСН – увеличение отношения конечно-диастолического давления к объему ЛЖ. Пониженный сердечный выброс вначале проявляется усталостью, одышкой при нагрузке. Последняя обусловлена передачей высокого диастолического давления в ЛЖ на легочные вены и капилляры. Симптомы более очевидны при физической нагрузке, поскольку в отличие от здоровых людей у больных с диастолической сердечной недостаточностью механизм повышения сердечного выброса через увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ (механизм Франка-Старлинга) нарушен.

Диагностические критерии диастолической сердечной недостаточности

Для установления диагноза диастолической сердечной недостаточности наряду с клиническими признаками и симптомами ХСН и наличием нормальной или незначительно сниженной ФВ необходимо объективное подтверждение аномального расслабления, или наполнения, или растяжимости (податливости), или жесткости ЛЖ. Инвазивные методы более надежны, однако трудоемки и дорогостоящи. Золотым стандартом диагностики диастолической сердечной недостаточности является катетеризация полостей сердца, позволяющая рассчитать конечно-диастолическое давление ЛЖ (КДД ЛЖ), среднее легочное капиллярное давление заклинивания (ДЗЛА) и жесткости камеры (b). Однако наибольшее значение в оценке состояния диастолической функции ЛЖ в повседневной практике принадлежит неинвазивным

методам исследования – радионуклидной вентрикулографии и доплер-ЭхоКГ [9]. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов [10, 11] к критериям первичной диастолической ХСН относятся:

- симптомы (одышка в покое или при физической нагрузке, слабость, быстрая утомляемость, отеки в области лодыжек) и клинические признаки ХСН (тахикардия, тахипноэ, двусторонние крепитирующие хрипы, плевральный выпот, набухание и пульсация яремных вен, периферические отеки, гепатомегалия);

- нормальная или незначительно сниженная систолическая функция ЛЖ (ФВ 45-50% и индекс конечно-диастолического объема ЛЖ (иКДО) $< 97 \text{ мл/м}^2$);

- объективные доказательства нарушения диастолической функции ЛЖ – расслабления, наполнения, растяжимости (податливости) и жесткости ЛЖ.

Рекомендуемый алгоритм диагностики диастолической сердечной недостаточности представлен на рисунке 1. Современный консенсус объективизации диастолических нарушений базируется на наиболее доступном методе оценки диастолической функции ЛЖ – тканевой доплер-ЭхоКГ. Параметры скорости движения митрального кольца в меньшей степени зависят от уровня преднагрузки на ЛЖ и связаны со скоростью релаксации его миокарда. В качестве основного показателя используется отношение максимальной скорости раннего диастолического

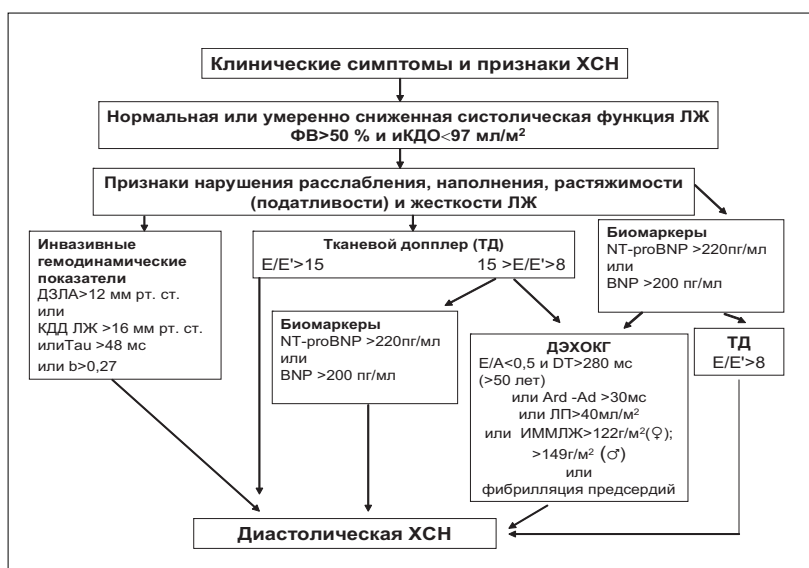


Рис. 1. Алгоритм диагностики диастолической сердечной недостаточности [10]

Продолжительность ретроградной волны (Arд) кровотока по легочным венам; продолжительность пика диастолического наполнения (Ad) митрального кровотока; объем левого предсердия (ЛП).

наполнения трансмитрального кровотока к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана (E/E'). Величина $E/E' > 15$ свидетельствует о повышении давления наполнения ЛЖ, считается одним из признаков сердечной недостаточности с диастолической дисфункцией.

При промежуточном значении этого показателя $15 > E/E' > 8$ для подтверждения диастолического характера сердечной недостаточности необходимы дополнительные критерии. Для этого могут использоваться доплер-ЭхоКГ-показатели трансмитрального кровотока или кровотока легочных вен, оцениваться величина индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), объем левого предсердия, наличие ЭКГ признаков перегрузки левого предсердия, фибрилляции предсердий, а также уровень натрийуретических пептидов.

При исследовании трансмитрального кровотока изучается соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/A), а также время замедления раннего диастолического наполнения (DT). В зависимости от возраста значения этих показателей составляют – $E/A < 1,0$ и $DT > 220$ мс (в возрасте < 50 лет) и $E/A < 0,5$ и $DT > 280$ мс (в возрасте > 50 лет). По данным доплер-ЭхоКГ кровотока легочных вен рассчитывается разница продолжительности Ard и длительности максимальной скорости позднего Ad . Признаком диастолической дисфункции является величина > 30 мс.

Гипертрофия ЛЖ представляет собой самостоятельный фактор, играющий независимую роль в прогнозе больных, увеличивая риск сердечно-сосудистых событий и смерти. Больные с концентрической гипертрофией ЛЖ или концентрическим ремоделированием имеют наиболее выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ. Значения ИММ ЛЖ > 122 г/м² для женщин и > 149 г/м² для мужчин являются достаточными для диагноза диастолической ХСН.

В реальной клинической практике разумно использовать одновременную оценку размера левого предсердия. Чем больше объем левого предсердия, тем выше давление в легочных венах. Диаметр левого предсердия > 40 мм является независимой детерминантой давления наполнения ЛЖ. Некоторые авторы предлагают использовать в качестве пограничного

значения величину левого предсердия > 34 мл/м², подчеркивая, что размер левого предсердия > 34 мл/м² рассматривается в качестве предиктора сердечной недостаточности, смерти, фибрилляции предсердий и ишемического инсульта [11, 12, 13].

Для улучшения распознавания диастолической сердечной недостаточности используется определение в крови натрийуретических пептидов (мозгового BNP или его N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP), хотя уровень последних у больных с ХСН повышается как при наличии систолической дисфункции ЛЖ, так и при выявлении диастолических нарушений ЛЖ. Показано, что у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ, симптомами сердечной недостаточности и содержанием в крови BNP > 200 пг/мл (или NT-proBNP > 220 пг/мл) вероятность наличия диастолической дисфункции ЛЖ составляет 80% [10]. При повышении уровня натрийуретических пептидов выше соответствующей величины наличие заболевания не вызывает сомнений, если показатель $E/E' > 8$ или есть соответствующие доплер-ЭхоКГ-признаки диастолических расстройств.

По данным доплер-ЭхоКГ выделяют три патологических типа кривых трансмитрального кровотока: с нарушенным расслаблением (гипертрофический), псевдонормальный и рестриктивный (рис. 2).

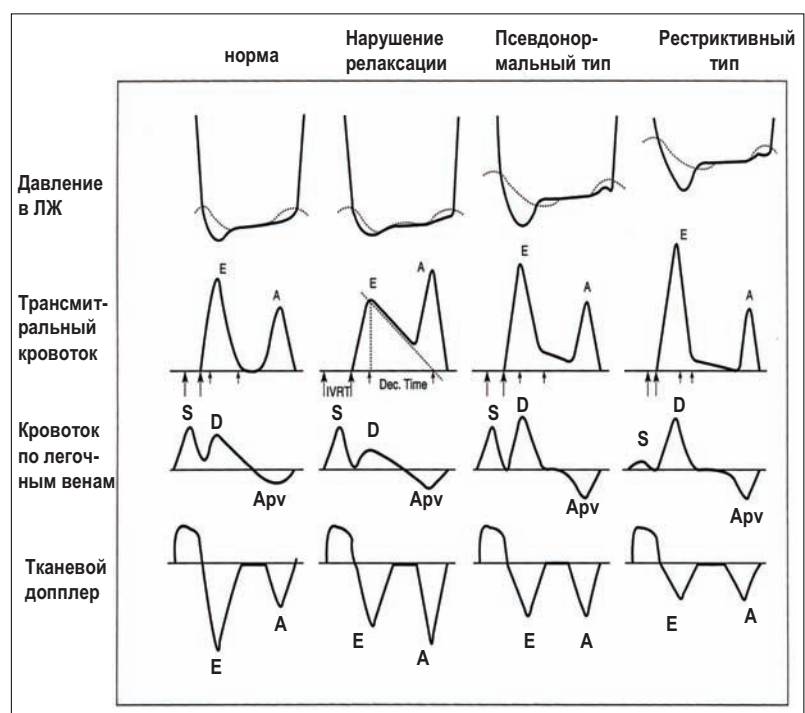


Рис. 2. Наполнение левого желудочка в диастолу по мере прогрессирования диастолических нарушений ЛЖ по данным доплер-ЭхоКГ

Характер трансмитрального кровотока отражает степень тяжести имеющейся диастолической дисфункции ЛЖ. Прогрессирование диастолических нарушений сопровождается последовательным переходом трансмитрального спектра с нарушенным расслаблением в псевдонормальный и рестриктивный тип диастолического потока. Для дифференциальной диагностики нормального и псевдонормального типов трансмитрального кровотока целесообразно использовать пробу Вальсальвы. На фоне уменьшения венозного возврата псевдонормальный диастолический поток переходит в спектр с нарушенным расслаблением (адекватным считается снижение скорости раннего диастолического наполнения E на 20 см/с). Рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ (E/A в возрасте 30-50 лет $>3,2$; DT в возрасте <50 лет <140 мс), присущий наиболее тяжелой степени диастолических нарушений, ассоциируется с более высоким функциональным классом (ФК) ХСН, повышением в крови содержания натрийуретических пептидов, что делает его важным предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН даже при отсутствии значимого снижения ФВ. Под влиянием адекватной терапии ХСН возможен переход от рестриктивного типа к спектру с нарушенным расслаблением.

Лечение пациентов с диастолической сердечной недостаточностью

Принципы лечения ХСН, обусловленной диастолической дисфункцией ЛЖ, ввиду отсутствия достаточного количества рандомизированных исследований имеют в основном эмпирический характер, основанный на патофизиологических механизмах формирования диастолической ХСН. В отличие от лечения ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, терапия диастолической ХСН только начинает изучаться в крупных клинических исследованиях. Современное лечение диастолической ХСН предполагает обязательную коррекцию причинных и усугубляющих факторов диастолической дисфункции ЛЖ, а именно:

- контроль уровня АД;
- контроль тахикардии;
- регресс гипертрофии ЛЖ;
- уменьшение ишемии миокарда;
- уменьшение гиперволемии;
- подавление нейрогуморальной активации.

Помимо этого, тактика лечения определяется тяжестью сердечной недостаточности, степенью выявленных диастолических нарушений и давлени-

ем наполнения ЛЖ. Чем выше давление наполнения ЛЖ, тем тяжелее состояние больного и выше его ФК. Лечение диастолической сердечной недостаточности должно способствовать его снижению.

Ингибиторы АПФ доказали высокую эффективность при лечении ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и представляются особенно перспективными при лечении ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В исследовании V-HeFT II смертность больных с ХСН и умеренной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ $>35\%$), принимавших эналаприл, была ниже, чем у больных с более выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, и достоверно ниже по сравнению с пациентами, получавшими комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата. Выживаемость больных при приеме эналаприла повышалась преимущественно за счет существенного снижения риска внезапной смерти. К числу возможных механизмов, опосредующих этот эффект, следует отнести способность эналаприла достоверно снижать уровень АД и вызывать регресс гипертрофии миокарда ЛЖ при артериальной гипертензии, то есть влиять на факторы, каждый из которых является важной детерминантой диастолической дисфункции ЛЖ. Улучшение расслабления ЛЖ, воздействие на жесткость миокарда, подавление нейрогуморальной активации, антигипертензивный, антиишемический эффекты, осуществляемые с помощью ингибиторов АПФ, позволяют считать их перспективными препаратами в лечении больных с диастолической ХСН. То же можно сказать и об антагонистах рецепторов ангиотензина II. Тем не менее завершившееся рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния периндоприла на выживаемость больных пожилого возраста с ХСН и диастолической дисфункцией ЛЖ PEP-CHF не показало достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне лечения ингибитором АПФ. В исследовании участвовали 850 больных в возрасте >70 лет с клиническими признаками ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ в среднем 65%). Длительность наблюдения составила около 2,1 года. Пациентам назначали периндоприл в дозе 2-4 мг/сут. Через год после начала исследования терапия ингибитором АПФ периндоприлом по сравнению с плацебо ассоциировалась с достоверным снижением риска внеплановой госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (на 37%; $p=0,033$), приводила к повышению толерантности к физической нагрузке (оценивалась дистанция 6-минутной ходьбы)

и уменьшению ФК ХСН. Таким образом, периндоприл не доказал своей способности улучшать прогноз больных с диастолической ХСН, однако его применение у данной категории больных сопровождалось улучшением функционального статуса пациентов и снижением риска вынужденных госпитализаций.

В плацебо-контролируемом исследовании CHARМ, в его ветви Preserved, посвященной влиянию антагониста рецепторов ангиотензина II кандесартана на смертность больных с ХСН и ФВ >40%, участвовали 3025 человек. Пациенты были рандомизированы для применения кандесартана или плацебо в дополнение к стандартной терапии при ХСН. Целевая доза препарата составляла 32 мг/сут. Применение антагониста рецепторов ангиотензина II кандесартана в среднем в течение 37 мес ассоциировалось с тенденцией ($p=0,118$) к снижению комбинированного показателя смертности больных от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации вследствие прогрессирования ХСН. Наряду с этим отмечено достоверное ($p=0,017$) уменьшение количества госпитализаций по поводу ХСН, а также значительное (на 40%) снижение риска новых случаев развития диабета. Как показали итоги исследования CHARМ-Preserved, применение антагониста рецепторов ангиотензина II кандесартана в дозе 32 мг/сут при ХСН и диастолической дисфункции ЛЖ позволяет, по меньшей мере, снизить частоту госпитализаций и его применение у данной категории больных следует считать обоснованным.

Результаты наиболее крупного плацебо-контролируемого исследования I-PRESERVE с участием 4128 пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ не подтвердили благоприятного действия антагониста рецепторов ангиотензина II ирбесартана на выживаемость больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Под наблюдением находились пациенты в возрасте ≥ 60 лет с ФВ $\geq 45\%$ и ХСН ФК II-IV. Наблюдение длилось в среднем 49,5 мес, больные были распределены на 2 группы: половина принимала ирбесартан в дозе 300 мг/сут, другая половина – плацебо. Наряду с исследуемыми препаратами пациенты получали блокаторы β -адренорецепторов, спиронолактон, ингибиторы АПФ (около 40% исследуемых). К первичной конечной точке были отнесены смерть или госпитализация вследствие сердечно-сосудистых осложнений (сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта или аритмии). По окончании исследования достоверные различия между группами отсутствовали ($p=0,35$).

Блокаторы β -адренорецепторов, замедляя сердечный ритм, удлиняют диастолу, создавая условия для полного завершения исходно замедленного расслабления ЛЖ; снижают потребность миокарда в кислороде, оказывают антигипертензивное действие, могут ингибировать развитие гипертрофии ЛЖ и фиброза. Подобно антагонистам кальция (верапамилу) блокаторы β -адренорецепторов контролируют ЧСС при фибрилляции предсердий, таким образом способствуя улучшению наполнения ЛЖ в систолу предсердия. Исследования по изучению влияния блокаторов β -адренорецепторов на выживаемость больных с диастолической сердечной недостаточностью немногочисленны. В многоцентровом исследовании SENIORS с небивололом, в которое включили >700 больных пожилого возраста с умеренно сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ >35%), терапия этим блокатором β -адренорецепторов ассоциировалась со снижением комбинированного показателя общей смертности на 18%. В небольшом рандомизированном исследовании SWEDIC с участием 113 больных с диастолической сердечной недостаточностью назначение карведилола в течение 6 мес оказывало положительное влияние на доплер-ЭхоКГ показатели расслабления ЛЖ, особенно у больных с исходно высокой частотой сердечных сокращений.

Антагонисты кальция благоприятно воздействуют на диастолическую дисфункцию ЛЖ, контролируя уровень АД, снижая потребность миокарда в кислороде, вызывая дилатацию коронарных артерий и обратное развитие гипертрофии ЛЖ. Однако еще не оценено их влияние на выживаемость и прогрессирование ХСН, обусловленной диастолической дисфункцией.

Диуретики и нитраты вызывают снижение давления наполнения за счет уменьшения системного и легочного венозного возврата, тем самым облегчая клинические проявления застойной ХСН. Однако чрезмерное снижение преднагрузки ЛЖ может привести к тяжелой гипотензии и низкому сердечному выбросу, поскольку по мере прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ возрастает значимость высокого давления в левом предсердии для обеспечения адекватного сердечного выброса. У пациентов с рестриктивным типом трансмитрального кровотока наполнение ЛЖ определяется собственно высоким давлением в левом предсердии. Поэтому назначение диуретиков и нитратов требует большой осторожности и соответствующей коррекции дозы.

Несмотря на клиническое улучшение вследствие их применения, влияние этих препаратов на выживаемость больных с ХСН неизвестно.

До настоящего времени не проводили ни одного плацебо-контролируемого исследования по оценке влияния антагонистов альдостерона на выживаемость больных с диастолической сердечной недостаточностью. В настоящее время проходит первое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование TOPCAT, целью которого является изучение влияния спиронолактона на выживаемость пациентов с начальной и умеренной стадиями ХСН и ФВ ЛЖ >45%.

Дигоксин не рекомендуется при диастолической сердечной недостаточности, поскольку потенциально может усугубить диастолическую дисфункцию ЛЖ. Тем не менее у данной категории пациентов его применение возможно в качестве альтернативного препарата или в комбинации с блокаторами β -адренорецепторов или антагонистами кальция для замедления ЧСС у больных с фибрилляцией предсердий и тахикардией. В то же время дигоксин теоретически может благоприятным образом влиять на пассивные эластические свойства миокарда, ингибируя продукцию коллагена и развитие миокардиальной гипертрофии, модулировать барорецепторные и нейрогуморальные системы [14].

Только результаты многоцентровых контролируемых исследований позволят с позиций доказательной медицины разработать и обосновать принципы терапии ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (продолжается исследование НКDNF с ирбесартаном и рамиприлом). Со всей серьезностью клиницистам следует оценивать пациентов с диастолическим вариантом сердечной недостаточности, поскольку, как указывалось выше, риск их смерти в 8 раз выше, чем у лиц соответствующего пола и возраста без сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998, 19: 990-1003.
2. Lenzen M.J., Scholte op Reimer W.J.M., Boersma E. et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur. Heart J.* 2004, 25: 1214-1220.
3. Senni M., Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J. et al. Congestive heart failure in the community a study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991. *Circulation.* 1998, 98:2282-2289.
4. Воронков Л.Г., Яновський Г.В., Устименко О.В. та ін. Вживання та його ехокардіографічні предиктори у хворих з клінічно-маніфестованою хронічною серцевою недостатністю. *Укр. кард. журнал.* 2003, 5: С. 84-87.
5. Brilla C.G., Scheer C., Rupp H. Renin-angiotensin system and myocardial collagen matrix: modulation of cardiac fibroblast function by angiotensin II type receptor antagonism. *J. Hypertension.* 1997, 15(Suppl. 6): 13-19.
6. Brilla C.G., Thou G., Matsubara L., Weber K.T. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994, 26: 809-820.
7. Sean Haney, Denise Sur, Zijian Xu. Diastolic Heart Failure: A Review and Primary Care Perspective. *J. American Board of Family Medicine.* 2005;18(3):189-198.
8. Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка — самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? *Кардиология.* 2004. — № 2. — С. 82-86.
9. Quinones M.A. Assessment of Diastolic Function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005; № 47(5): 340-355.
10. Walter J. Paulus, Carsten Tschöpe, J.E. Sanderson et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* — 2007. — № 28:2539-2550.
11. Sherif F.N., Christopher P.A., Thierry C.G. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2009, 10: 165-193.
12. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P. et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47: 2357-2363.
13. ESC Guidelines on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed in collaboration with the Heart Failure association of the ESC. *Eur. Heart J.* 2008) doi:10.1093/eurheartj/ehn 309.
14. Ferrari R., Opasich C., Tavazzi L. Heart failure: 181 Questions and Answers. — Layout Composition, 2003. — 448 p. ■