

ПРИМЕНЕНИЕ КОКАРНИТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., к.м.н., Бекбулатова Р.Ш., к.м.н.; Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз

В настоящих методических рекомендациях приведен короткий очерк по терминологии и эволюции классификаций кардиомиопатий, раскрываются понятия «ишемическая» и «перипартальная» кардиомиопатии. Приведены формулировки диагнозов кардиомиопатий, утвержденные на VI Съезде Ассоциации кардиологов РУз. Подробно раскрывается проблема гипотонии у больных ХСН, его влияние на течение заболевания, прогноз. Приведены собственные результаты по применению препарата Кокарнит в комплексной терапии больных ХСН, обусловленной ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатиями. Изложение материала завершается практическим алгоритмом ведения больных ХСН с гипотонией. Рекомендации предназначены для врачей первичного звена, специалистов, а также могут использоваться в учебном процессе циклов усовершенствования.

В последние десятилетия значительно возрос интерес к изучению кардиомиопатий (КМП) – заболеваний преимущественно сердечной мышцы, характеризующихся неясной этиологией, хроническим прогрессирующим течением и, в конечном счете, кардиомегалией, прогрессирующей сердечной недостаточностью, аритмическим, тромбоэмболическим синдромом, нередко заканчивающийся внезапной сердечной смертью. Первые описания «первичных заболеваний миокарда», не связанных с предшествующим инфекционным или системным процессом, сопровождающихся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) появляются на рубеже 19 – 20 веков. В 1957 г. W.Bridgen в своей лекции, посвященной редким болезням миокарда, впервые употребил термин «кардиомиопатии», для характеристики заболеваний миокарда неясной этиологии, не связанных с атеросклерозом, туберкулезом и ревматическими пороками сердца. Первая систематизированная классификация была утверждена экспертами ВОЗ в 1981 году, согласно которой кардиомиопатии (КМП) определялись как заболевания сердечной мышцы неизвестной или неясной этиологии, основными клиническими формами которых являлись дилатационная (застойная), гипертрофическая (с обструкцией и без обструкции) и рестриктивная (облитерирующая) кардиомиопатии.

Следующая классификация была предложена Рабочей группой ВОЗ/МОФК в 1995 г. В данной классификации существующие 3 клинические формы КМП были дополнены аритмогенной правожелудочковой, неклассифицируемыми кардиомиопатиями, также выделялась группа так называемых специфических кардиомиопатий – заболеваний мышц сердца, ассоциирующиеся с известными заболеваниями, в том числе специфично-кардиальные, к которым относятся: ишемическая, гипертензивная, воспалительная, клапанная и другие.

Спустя 10 лет, в 2006 году Американской ассоциацией сердца (ААС) предложена новая классификация (рис. 1), базирующаяся на результатах самых современных фундаментальных, прежде всего молекулярно-генетических, исследований. Кардиомиопатии, в данных рекомендациях, определяются как гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, обычно сопровождающихся гипертрофией миокарда или дилатацией

камер сердца и развивающихся вследствие различных причин, но чаще имеющих генетическую природу.



Рис. 1. Классификация кардиомиопатий (B.J. Maron, J.A. Towbin, G.Thiene и соавт., 2006)

Последняя классификация кардиомиопатий предложена Объединенной рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда ЕОК в 2008г. В данной классификации выделяются 5 основных клинических форм, за исключением специфических кардиомиопатий. При этом, ставится акцент на возможности семейного характера той или иной формы кардиомиопатий. Ещё одной кардинальной особенностью данной классификации является отказ от деления КМП на первичные (идиопатические) и вторичные (симптоматические), согласно чему, например, термином ДКМП могут обозначаться все состояния, характеризующиеся дилатацией полостей сердца и падением насосной функции миокарда (в том числе и вторичного характера).

Тем не менее, стоит отметить, что до настоящего времени две последние классификации имеют больше научный интерес, в то время как в клинической практике широко используется таковая от 1995 года. Данный факт обусловлен как ограничением в проведении генетических исследований (являющихся основополагающими моментами классификаций 2006 и 2008гг), так и удобством использования (приведены конкретные диагностические критерии каждой из форм КМП). Мы также считаем, что выделение группы специфических кардиомиопатий обосновано и востребовано, так как развитие дилатации полостей сердца с его дисфункцией требует соответствующего подхода к терапии основного заболевания, и в значительной степени определяет прогноз.

Дилатационная кардиомиопатия.

По определению ВОЗ (1995), дилатационная кардиомиопатия характеризуется дилатацией и нарушением сократимости левого желудочка или обоих желудочков. В Рекомендациях Рабочей группы ЕОК (2008) данному состоянию дана более расширенная формулировка, согласно которому ДКМП – является наиболее часто встречающейся клинической формой кардиомиопатий с самым неблагоприятным прогнозом, характеризующийся наличием дилатации и систолической дисфункции ЛЖ, при отсутствии других патологических состояний, приводящих к перегрузке (АГ, клапанные поражения, ИБС), в степени достаточной, чтобы вызвать данную степень дисфункции.

Клинико-функциональные критерии ДКМП в соответствии с рекомендациями рабочей группы ВОЗ/МОФК 1995г включают:

- Конечно -диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) >117% от верхней границы нормы;
- Фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 45% или фракционное укорочение (ФУ) переднезаднего размера ЛЖ менее 25%.
- Необъяснимая суправентрикулярная или желудочковая аритмия высоких градаций.
- Необъяснимые нарушения проводимости: атриовентрикулярные блокады 2-3 степени, полная блокада левой и правой ножек пучка Гиса.
- Необъяснимая внезапная смерть или ОНМК (инсульт) у членов семьи в возрасте до 50 лет.
- Развитие сердечной недостаточности в последнем триместре беременности или в течении 5 месяцев после родов при отсутствие других причин способных привести к ней.

ДКМП развивается с частотой 2-8 случаев на 100 000 населения в год в США и странах Европы, что соответствует наличию приблизительно 35 больных на 100 000 населения. Тем не менее, точных данных, касательно частоты встречаемости ДКМП в общей популяции нет, так как она варьирует в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности и географии. В Японии распространенность ДКМП составила 14 на 100 000 населения. В странах Африки регистрируется наибольшая частота ДКМП, как и всех кардиомиопатий. Так, распространенность только перипартальной ДКМП в различных странах континента составляет от 0,1 до 10 на 1000 беременных и родильниц. По России и Центральной Азии систематизированные данные по эпидемиологии идиопатической ДКМП практически отсутствуют. По данным РСЦК МЗ РУз в 2010 году с диагнозом идиопатическая ДКМП в клинику центра госпитализировано более 160 пациентов.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Международного Общества, и Федерации кардиологов (1995г) в качестве варианта течения ДКМП выделяется перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) послеродовая (также в русскоязычной литературе – околородовая, послеродовая), характеризующаяся развитием необъяснимой дисфункции левого желудочка и ХСН, связанной с беременностью и родами. Однако, первый международный документ, регламентирующий диагностику и ведение больных с ПКМП, появился лишь в 2010 году. Согласно ему, ПКМП является идиопатической кардиомиопатией с признаками ХСН, обусловленная дисфункцией ЛЖ, развивающаяся в течение последних месяцев беременности или после родов, при исключении других причин её (ХСН) развития. При этом не всегда может иметь место дилатация ЛЖ, а её ФВ обычно ниже 45%.

Истинная частота развития ПКМП неизвестна, так как не проводились крупные проспективные, хорошо организованные эпидемиологические исследования. Вместе с тем, есть сообщения, что ПКМП развивается в среднем в 1 случае на 3000-4000 живорожденных, а также более высокая распространенность отмечается в африканских странах. При этом частота случаев 1 на 1000 живорожденных регистрируется, в частности, в Южной Африке, а в США данный показатель составляет от одного на 2289, до 1 на 4000 случаев живорожденных. Согласно имеющимся данным, наибольшая частота встречаемости ПКМП отмечается на Гаити (1 случай на 300 живорожденных). Непосредственная причина развития ПКМП точно не установлена. Существуют несколько теорий, в числе которых развитие каскада «оксидативный стресс – протеаза пролактина (катепсин D) – пролактин», роль вирусной инфекции, аутоиммунных нарушений, анемии, воспалительная теория и явление фетального микрохимеризма (наличие в крови матери эмбриональных клеток во время беременности и после её завершения). Одной из особенностей течения ПКМП, в отличие от других форм, является возможность стойкой ремиссии и даже выздоровления (до 50% случаев).

Ишемическая кардиомиопатия.

Как было указано выше, данная клиническая форма кардиомиопатий будучи классифицирована в группу специфических, отнесена к заболеваниям мышц сердца, ассоциирующихся с системными нарушениями или специфично кардиальные.

Термин "ишемическая кардиомиопатия" (ИКМП) предложена в 1970г. G. Burch для больных с анамнезом ИБС, увеличенными размерами полостей сердца и клиническими симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН), аналогичными таковым при ДКМП. Современная формулировка характеризует ИКМП как патологическое состояние миокарда, обусловленное комплексом диффузных морфофункциональных нарушений, развивающихся в результате хронической и эпизодов острой ишемии миокарда, основными проявлениями которого являются дилатация камер сердца и симптомокомплекс ХСН. Стоит обратить внимание, что ишемическая кардиомиопатия может являться не только результатом перенесенного или перенесенных инфарктов миокарда, но также может развиваться без такового вследствие прогрессирующего дистального атеросклероза. По различным данным, больные ИКМП составляют около 5–8% от общего количества пациентов, страдающих клинически выраженными формами ИБС. Среди всех случаев кардиомиопатий на долю ишемической приходится 11–13%. Ишемическая кардиомиопатия встречается преимущественно в возрасте 45–55 лет, среди всех больных мужчины составляют 90%.

В повседневной клинической практике довольно часто приходится дифференцировать идиопатическую ДКМП и кардиомиопатию ишемической этиологии. Данный факт обусловлен общностью клинических, электрокардиографических и гемодинамических проявлений. Например, для идиопатической ДКМП характерны боли, напоминающие ангинозные; у больных ДКМП на ЭКГ часто встречаются негативные зубцы Т, депрессия сегмента ST и патологические зубцы Q. Ниже мы приводим таблицу, где приведены характерные диагностические признаки данных состояний, в том числе основанные на собственных результатах.

На VI Съезде кардиологов Узбекистана (2010г) были предложены и утверждены классификация кардиомиопатий, а также примеры формулировки диагнозов, которые мы приводим ниже.

ПРИЗНАК	ДКМП	ИКМП
Возраст	Чаще младше 40 лет	Чаще старше 40 лет
Анамнез	СН развивается уже в дебюте заболевания (92% случаев). Развитие кардиомегалии и СН без видимой причины (76%).	Коронарный анамнез с наличием стенокардии или перенесенного ИМ. Наличие факторов риска ИБС.
Гипертонический анамнез	АГ не характерна	АГ предшествует началу ИБС, либо сопутствует
Жалобы на боли в области сердца	Редко. Боли носят характер кардиалгий, развиваются в том числе у женщин	Типичные приступы стенокардии. Если пациенты молоды, то это чаще мужчины
Толщина стенок ЛЖ	Меньше 10мм	Обычно больше 10мм
Тип гипертрофии	Не характерна	Равномерная
Гипокинезия стенок	В большинстве - диффузная. Несовпадение зон гипокинезии и патологических зубцов Q	Совпадение зон гипокинезии с локализацией патологических зубцов Q
Патологические зубцы Q	Узкие, очень глубокие, во многих отведениях. Чаще в отведениях V ₂ – V ₅	Типичные, ширина больше 0,03 с, глубина больше ¼ R, обычно четко локализованы
Рентгенкардиометрия	В 100% случаев КТИ более 55%	Меньшая выраженность кардиомегалии рентгенологически.

Основное заболевание: Дилатационная кардиомиопатия.

Осложнение: ХСН II Б стадии, ФК III. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Основное заболевание: Дилатационная кардиомиопатия (перипартальная).

Осложнение: ХСН II Б стадии, ФК IV.

Основное заболевание: ИБС. Стенокардия напряжения. ФК III. ПИКС (2002). Ишемическая кардиомиопатия.

Осложнение: ХСН II Б ст. ФК III. Полная блокада левой ножки п Гиса.

Основное заболевание: ИБС. Стенокардия напряжения. ФК III. Ишемическая кардиомиопатия.

Осложнение: ХСН II Б ст. ФК III. Желудочковая экстрасистолия II, IVA градаций по Лауну.

Основное заболевание: Аритмогенная дисплазия правого желудочка.

Осложнение: ХСН II Б стадии, ФК IV. Желудочковая аритмия II, IVA, Б градаций по Лауну.

Как известно, одним из основных синдромов приведенных форм кардиомиопатий является ХСН, в большинстве своем тяжелая и прогрессирующая. Несмотря на очевидные успехи последних лет в области изучения патогенеза и поисков эффективных путей

лечения ХСН остается самым тяжелой и прогностически неблагоприятным состоянием, характеризующимся высокой смертностью.

Традиционно основными независимыми предикторами смерти при ХСН являются:

- этиология (ишемическая) ХСН;
- тяжесть болезни: функциональный класс, толерантность к физическим нагрузкам;
- нарушения сократимости левого желудочка (ФВЛЖ) и выраженность ремоделирования;
- число повторных госпитализаций;
- активность нейрогормонов (МНУП, N-концевой МНУП, галактин, копентин, норадреналин);
- проводимая терапия (в первую очередь отказ от назначения иАПФ и бьюета-блокаторов).

Однако, во многих эпидемиологических и когортных исследованиях на первый план выходит ещё один предиктор – уровень АД. Причем в отличие от пациентов без ХСН, у больных с ХСН фактором неблагоприятного прогноза служит не повышенное АД, а наоборот гипотония. Ретроспективный анализ протокола DIG показал, что смертность была тем выше, чем ниже были исходные уровни САД (менее 110 мм.рт.ст.). По результатам исследования M. Gheorghide (2006) с включением более 5000 больных выявлено, что низкое САД в момент госпитализации предопределяло высокий риск смерти в последующие 90 дней. Анализ другого исследования COPERNICUS также показал, что смертность у больных с исходно низким САД оказалась на 18% выше. Аналогичный показатель неблагоприятного уровня САД у больных ХСН (<120 мм.рт.ст.) как исходно, так и через 4 мес терапии был выявлен при ретроспективном анализе исследования COMET. Взаимосвязь низкого АД с негативным прогнозом была выявлена и в нескольких проспективных исследованиях у пациентов с ХСН. При сравнении влияния исходного АД на 2-х летний прогноз у больных ХСН было выявлено, что уровни АД у умерших оказались значимо ниже чем у выживших пациентов. Ещё более интересные результаты были получены в небольшом проспективном исследовании с участием 38 больных с тяжелой ХСН IVФК, в котором использовались данные СМАД. Оказалось, что средний порог снижения САД составил 105 мм.рт.ст. – при САД ниже этого уровня риск смерти возрастал в 7,6 раза. Таким образом, данные многочисленных исследований практически не оставляют сомнений, что более низкий уровень АД ассоциируется повышением смертности у больных ХСН независимо от этиологии и других факторов риска.

Известно, что значения АД определяются общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и ударным объемом ЛЖ. У больных ХСН ОПСС возрастает до такой степени, что АД регулируется только ударным объемом, который значительно снижен. Снижение АД может приводить помимо ортостатической гипотензии также к снижению перфузии органов и их систем (почек, головного мозга), что в свою очередь, ещё более отягощает состояние пациентов. У больных с ИКМП немаловажное значение также играет изменение коронарной перфузии вследствие гипотонии. И, возможно основной, негативной ролью гипотонии при ХСН является лимитирование применения нейрогуморальных модуляторов (ингибиторы АПФ, БРА II, бета-адреноблокаторы) и диуретиков в эффективных дозах.

Сказанное не являясь абсолютно новым, достаточно актуально, так как в повседневной клинической практике, особенно при ведении больных с ХСН, врачи часто сталкиваются с проблемой симптомной гипотонии. Если в одном случае она значительно ухудшает

течение заболевания и качество жизни больных, то в другом – является причиной необоснованной отмены «жизненно» необходимых препаратов базисной терапии. В существующих рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, в том числе последних Общества специалистов по сердечной недостаточности РФ (2010г) не существует конкретного обоснованного алгоритма ведения больных с симптомной гипотонией. Наиболее часто применяющиеся в подобных случаях негликозидные инотропные препараты и глюкокортикоиды, которые отнесены к вспомогательной (3-й) группе препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, сохраняют определенные вопросы и недостатки. Первые могут применяться только в условиях стационара и коротким курсом, требуют повышенного внимания вовремя инфузий, сопровождаются большим количеством побочных действий и плохой переносимостью, и при этом они не улучшают прогноза больных. Наиболее эффективный и безопасный представитель данного класса – левосимендан, недоступен для широкого применения ввиду чрезмерно высокой стоимости. Глюкокортикоиды также эмпирически применяются для поддержания АД больных ХСН. Однако, необходимо помнить, что они отнесены к препаратам, которые не рекомендуются при ХСН, а их применение может рассматриваться лишь в крайних случаях и непродолжительно. Длительное же применение ГКС чревато развитием жизнеопасных побочных действий и ухудшением прогноза больных. На основании сказанного, становится ясным, что вопрос безопасной, эффективной прессорной поддержки больных тяжелой ХСН, особенно в условиях стационара не теряет своей остроты и актуальности. С этих позиций представлялся интересным препарат Кокарнит (World Medicine), имеющийся на фармацевтическом рынке Узбекистана, комбинированный препарат, предназначенный для метаболической терапии в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, миокардит). Препарат представляет собой рационально подобранный комплекс метаболических веществ и витаминов. Никотинамид, как и никотиновая кислота, относится к простетическим компонентам (коферменты) фермента кодегидразы I (НАДН) и кодегидразы II (НАДНФ), являющихся переносчиками водорода и участвующих в окислительно-восстановительных процессах.

Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамин (витамина В₁). Играет важную роль в углеводном обмене, входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующей карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме уровень молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) обладает высокой биологической активностью и участвует в углеводном, белковом, липидном обменах. В организме цианокобаламин превращается в кофактор-кобамид, участвующий в синтезе многих ферментов. Поскольку кобамид участвует в переносе одноуглеродистых ферментов он является необходимым компонентом дезоксирибозы и ДНК, креатина, метионина. Под действием цианокобаламина происходит регулирование реакций образования карнитина, который является переносчиком свободных жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий. Цианокобаламин, таким образом, является регулятором β -окисления жирных кислот, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий, обеспечивая уменьшение удельного веса процессов β -окисления жирных кислот в условиях ишемии. Повышает синтез белка в организме и способствует его накоплению. Активирует обмен углеводов и липидов. Способствует некоторому

снижению уровня холестерина в крови. Оказывает благоприятное действие на функцию печени и нервной системы.

Динатрия аденозинтрифосфата тригидрат является производным аденозина, стимулирует метаболические процессы. Обладает некоторым антиаритмическим действием. Оказывает также сосудорасширяющее действие в отношении коронарных артерий.

В отделе некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности РСЦК проведено пострегистрационное 10-дневное исследование по применению препарата Кокарнит у больных с ХСН ишемической и неишемической этиологии различной степени тяжести.

Целью исследования явилось изучение клинико-гемодинамической эффективности препарата Кокарнит на фоне базисной терапии у больных с ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатиями, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

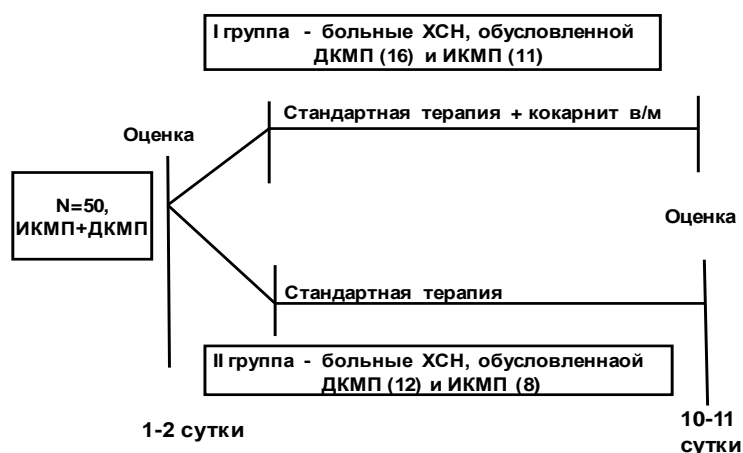
В проведенное исследование включено 50 больных ХСН, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатиями. Все включенные в исследование больные анализировались в двух: I (n=30, 11/16 ИКМП/ДКМП, средним возрастом $49,6 \pm 3,4$ года) и II (контрольная, n=20, 8/12 ИКМП/ДКМП, $47,8 \pm 2,9$ года) группах. Необходимо отметить, что 2 больных I группы характеризовались клапанной кардиомиопатией и 1 женщина – хроническим диффузным миокардитом.

После госпитализации и проведения всех методов обследования, пациентам подбиралась соответствующая терапия. При этом, больные I группы в дополнение к препаратам базисной терапии ХСН получали внутримышечные инъекции Кокарнита. Вторая группа больных, сопоставимых по возрасту и тяжести ХСН, рассматриваясь в качестве контрольной, находилась исключительно на стандартной терапии. Оценка эффективности препарата оценивалась к концу стационарного лечения (рис. 1).

Режим терапии: в/м инъекции препарата 1 раз в день в дополнение к препаратам стандартной терапии. Курс лечения – 9-10 дней.

Базисная терапия больных включала: ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, диуретики, спиронолактон, дигоксин, статины и АСК (у больных ИБС). По показаниям – инфузионные нитраты коротким курсом, прямые и непрямые антикоагулянты. Другие препараты метаболического действия не применялись.

Дизайн исследования:



Методы исследования:

- Определение клинического статуса больных по «шкале оценки клинического состояния» (ШОКС);
- Тест с 6-минутной ходьбой;
- Трансторакальное эхокардиоскопическое исследование;
- Биохимическое лабораторное исследование (мочевина, креатинин, трансаминазы, липидный спектр, СРБ, билирубин и его фракции);
- Стандартная ЭКГ и Холтеровское мониторирование ЭКГ;

В таблице 1 приведена клиническая характеристика больных, включенных в исследование, где можно видеть, что по основным сравниваемым параметрам пациенты обеих групп были сопоставимы.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	I группа, n=30	II группа, n=20	p
Средний возраст, лет	49,6±3,4	47,8±2,9	н/д
Мужчин/женщин	20/10	12/8	н/д
ИКМП/ДКМП	11/16	8/12	н/д
Давность ХСН (мес)	23,5±2,6	22,8±2,4	н/д
Ср ФК ХСН	3,03±0,12	3,07±0,14	н/д

При анализе параметров гемодинамики обращает внимание относительно низкие средние значения АД больных, в то время как большинство апациентов с ИКМП также имели в диагнозе гипертоническую болезнь.

Таблица 2. Клинико-гемодинамические показатели больных сравниваемых групп в динамике

Показатель	I группа, n=30		II группа, n=20		pI	pII
	исходно	10 дн	исходно	10 дн		
ТШХ, метров	212,4±12,7	326,1±12,8	207,7±13,3	325,2±11,8	0,000	0,000

ШОКС, баллов	10,9±0,4	4,7±0,38	10,2±0,3	4,5±0,36	0,000	0,000
САД, мм.рт.ст	100,2±2,7	109,0±2,2	100,7±2,4	102,4±1,8	0,01	н/д
ДАД, мм.рт.ст.	64,3±1,5	68,9±1,2	63,6±1,7	68,1±1,4	0,02	0,048
ЧСС, ударов в минуту	91,5±4,0	70,8±2,9	89,1±3,7	71,4±2,3	0,000	0,000
КДО ЛЖ, мм ³	247,6±17,5	233±14,6	236,4±20,3	208,8±20,6	0,5	0,34
КСО ЛЖ, мм ³	162,4±13,7	143,1±10,8	154,5±15,2	129,5±15,0	0,27	0,24
ФВ ЛЖ, %	35,4±2,5	39,2±1,6	35,2±2,8	37,4±3,2	0,2	0,6
ЛП, мм	44,8±1,8	43,1±1,8	44,5±2,1	43,7±1,7	0,5	0,6

По результатам 10-дневного наблюдения отмечено значимое улучшение состояния больных, как в первой, так и второй групп (табл. 2). Позитивная динамика клинических признаков проявлялась достоверной регрессией общего количества баллов по ШОКС на 57% и 56% соответственно (оба $p < 0,05$). При этом, также возросла проходимая дистанция больными по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Прирост показателя соответственно составил 34,9% и 36,3% (оба $p < 0,05$). Обращает на себя внимание значения САД, как показатели состояния гемодинамики больных. В группе больных на дополнительных инъекциях Кокарнита по итогам стационарного лечения отмечено достоверное увеличение данного показателя на 8,1% ($p < 0,05$), при тенденции к приросту во второй. Средние значения ДАД в обеих группах достоверной динамики не носили. Стоит отметить, что при проведении анализа средних доз препаратов стандартной терапии и динамики титрования, в первую очередь нейрогуморальных модуляторов, выявлены некоторые особенности. Так, в первой группе средние дозы ингибиторов АПФ к моменту выписки пациента в среднем на 12,5% превышали стартовые (с $2,8 \pm 0,26$ до $3,7 \pm 0,25$ мг/сут), лосартана – на 10% (с $12,5 \pm 1,1$ до $18,1 \pm 1,2$ мг/сут; оба $p < 0,05$). К тому же, в 5 случаях у больных второй группы возникала необходимость назначения кортикостероидов (30 мг преднизолона) с прессорной целью ввиду снижения АД, в том числе «прикрытия» инфузий вазодилататоров. Данное дополнение терапии в группе больных на Кокарните имело место в 2 случаях ($\chi^2 = 2,0$, $p = 0,15$).

Анализ параметров эхокардиоскопического исследования больных также выявил позитивную их динамику (табл. 2). В частности, более ощутимое уменьшение КСО ЛЖ больных привел к приросту ФВЛЖ соответственно на 3,8% и 2,2% недостоверного характера. Тем не менее, в сравнительном аспекте, прирост данного показателя в группе Кокарнита в 1,7 раз превышал динамику такового в группе сравнения.

Помимо сказанного, нами также изучалась динамика биохимических параметров, в первую очередь, отражающих функцию печени. Стоит отметить, что на исходном этапе у 42% обследованных нами больных кардиомиопатиями выявлялись нарушения функции печени, проявляющиеся изменениями концентраций трансаминаз, билирубина и его фракций в плазме. При этом, наиболее характерным нарушением содержания маркеров печеночного повреждения явилась гипербилирубинемия, которая регистрировалась у 13 (43%) больных I группы. Повышение уровня общего билирубина в основном была обусловлена высокими значениями непрямого его фракции. Изменения в содержании трансаминаз (или хотя бы одного) выявлялись в несколько меньшей степени – 26%. В то же время доказано, что повышение трансаминаз у больных ХСН может являться следствием стойкой и тяжелой гипотонии и гипоперфузии.

По итогам стационарного курса терапии в целом по группам отмечена тенденция к улучшению биохимических параметров. При этом, у больных I группы данные изменения оказались более выраженными (табл. 3). А именно, средние значения общего билирубина снизились на 16,1% ($p=0.18$), в то время как в группе сравнения позитивная динамика данного показателя составила 11% ($p=0,54$). Необходимо отметить, что данная динамика параметров отслеживалась при практическом отсутствии терапии прямыми гепатопротекторами (только 2 больных I группы (6,6%) принимали перорально либо парентерально гепатопротекторы).

Таблица 3.

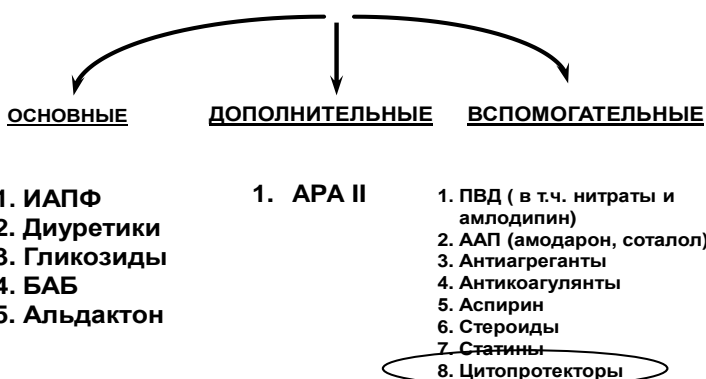
Динамика биохимических параметров больных на фоне терапии

	I группа, n=30		II группа, n=20		pI	pII
	Исходно	10 дней	Исходно	10 дней		
Общий билирубин, мкмоль/л	28±2,7	23,5±2	30,2±3,8	26,7±4,2	0,18	0,54
	9,1±3,8	8,6±2,6	9,7±4,2	8,1±5,1	н/д	н/д
	18,9±2,3	14,4±1,5	19,4±3,4	18,8±3,8	н/д	н/д
-прямой						
-непрямой						
АЛТ, IU/l	39,6±7,2	30,0±4,2	38,3±8,7	32,4±6,3	0,25	0,58
АСТ, IU/l	35,4±4,4	28,8±3,1	36,1±5,6	30,1±4,7	0,22	0,41

Нами также анализировалась переносимость препарата. Стоит отметить, что практически все больные завершили исследование. В 2-х случаях наблюдались жалобы на чувство «жара» и гиперемия лица, которые нивелировались при снижении скорости введения. И в 1 случае терапия прекращена на 3-й день в связи с тем, что инъекции Кокарнита сопровождались тошнотой, рвотой и повышением САД до 140-150 мм ртст. Данные симптомы купировались после отмены препарата.

Естественно, в основном описанная выше динамика показателей больных к концу стационарного курса терапии является результатом подобранной стандартной терапии ХСН. Тем не менее, учитывая выявленные межгрупповые различия, нельзя исключить определенный вклад составляющих компонентов препарата Кокарнит в нормализации как клинических, гемодинамических, так и биохимических параметров. К тому же препараты метаболического широко применяются в комплексной терапии ХСН, и в рекомендациях по терапии ХСН 2004 года, они были включены в группу вспомогательных средств.

**Медикаментозное лечение ХСН
(Рекомендации рабочей группы ЕОК по СН, 2004)**



Доказано, что применение Кокарнита приводит к усилению процессов окисления глюкозы и повышению синтеза АТФ в кардиомиоцитах, уменьшается образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, нормализуются трансмембранные ионные потоки, уменьшается внутриклеточный ацидоз (рис. 2). Сбалансирование внутриклеточного гомеостаза способствует непосредственному улучшению инотропной функции кардиомиоцитов, и миокарда в целом. Улучшение сократимости, в свою очередь, играет определенную роль в поддержании АД и улучшения перфузии органов, в том числе печени.

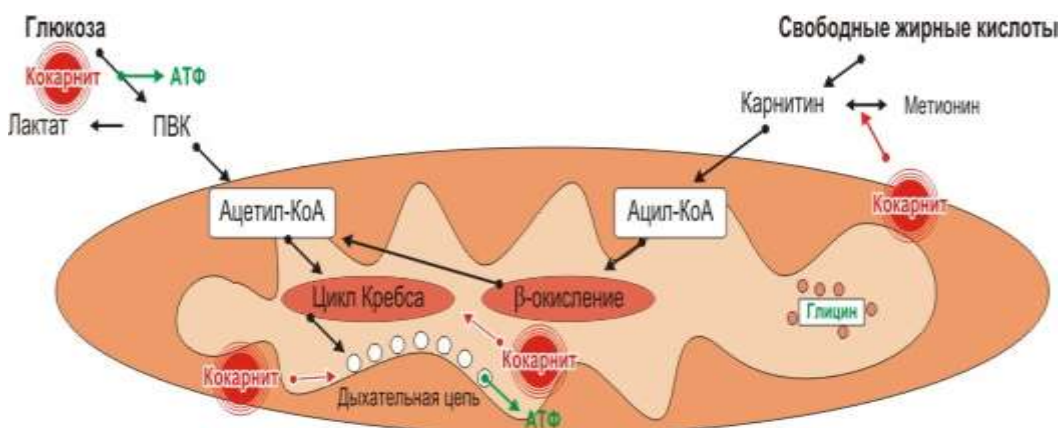


Рис 2. Точки приложения Кокарнита в метаболизме кардиомиоцита (по Трисветовой Е.Л., 2008).

Таким образом, на основании обзора литературы и полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что сопутствующая гипотония у больных ХСН требует особого отношения и методов коррекции. Применение Кокарнита в комплексной терапии больных ХСН с гипотонией способствует предупреждению её прогрессирования, создавая условия для назначения нейрогуморальных модуляторов в терапевтических дозах. Сказанное также сопровождалось улучшением отдельных биохимических показателей уже в краткосрочном плане, с связи с чем инъекции Кокарнита могут быть рекомендованы в качестве вспомогательного препарата при лечении больных ХСН различной этиологии с гипотонией. При этом препарат обладает хорошей переносимостью и низкой частотой побочных действий.

Литература:

1. Elliot P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur Heart J.* 2008; 29: 270-276
2. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // *Circulation.* 2006;113:1807-1816
3. Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al. Report of the 1995 World Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies // *Circulation.*- 1996.- Vol.93.-P. 841-842
4. Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy // *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):767-778
5. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии: Руководство.- Киев: Книга плюс, 1999.- 425 с.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Особенности применения ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности // *Consilium medicum*, 2001.-2(4).-С.1-7
7. Капанадзе Л.Г., Петрухина А.А., Насонова С.Н., Мареев в.Ю. Роль гипотонии как фактора неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология*, 2011.-51(10).-С.53-61.
8. Литвиненко Л.А., Г.Г. Короленко. Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии // *Мед. новости.* - 2009. - 3. - С.67-69.
9. Новые лекарственные средства в кардиологии: Кокарнит // *Кардиология в Беларуси*, 2009.-2(03).-С.18-19
10. Трисветова Е.Л., Лихачева А.Е. Кокарнит – новый комплекс метаболитических веществ // *Мед. новости*, 2008.-10.-С.32-38
11. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. «Триада», 2003.- 448 стр.