



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
отдел  
метаболического  
синдрома  
Научно-  
исследовательского  
центра ПМГМУ  
им. И.М. Сеченова

# Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к медикаментозной терапии

Ю.Н. Беленков<sup>1</sup>, Е.В. Привалова<sup>1</sup>, В.Ю. Каплунова<sup>2</sup>, И.С. Чекнева<sup>1</sup>,  
Г.А. Щакарьянц<sup>1</sup>, М.В. Кожевникова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Вера Юрьевна Каплунова, lizunario@rambler.ru

*Проблема гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) по-прежнему сохраняет свою актуальность, учитывая распространенность заболевания (1:500), риск внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц молодого трудоспособного возраста. В связи с этим особую значимость приобретает поиск дополнительных клинических, инструментальных и генетических маркеров, факторов окружающей среды, которые способны повлиять на формирование клинического варианта течения ГКМП, риск ВСС и общий прогноз. Кроме того, требует дальнейшего изучения молекулярно-генетическая характеристика заболевания. Необходима единая номенклатура различных форм и вариантов течения ГКМП для выработки тактики ведения больных и оценки результатов многоцентровых исследований.*

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, варианты течения, прогноз, медикаментозная терапия

**Г**ипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одна из основных и, вероятно, наиболее распространенных форм кардиомиопатий, заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией [1].

Полувекковая история изучения проблемы ГКМП отражает значительную эволюцию знаний в вопросах этиологии, патогенеза, диагностики, клинического течения и прогноза, способов лечения. За этот период только в англоязычных изданиях опубликовано более 1300 крупных научных работ. В 2003 г. создан Международный комитет Американского колледжа кардиологии (American College of

Cardiology – ACC) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и впервые опубликовано сообщение, суммировавшее основные положения по ГКМП, включая стратегию лечебных мероприятий. В декабре 2011 г. членами рабочей группы Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) проведен детальный анализ многоцентровых исследований гипертрофической кардиомиопатии. В очередных рекомендациях рабочей группы ACCF/АНА (2011), а затем ESC (2014) проанализированы вопросы номенклатуры, эпидемиологии, патофизиологии, вариантов

течения, дифференциальной диагностики и лечения ГКМП [2].

## Эпидемиология и история вопроса

Эпидемиологические исследования в различных удаленных друг от друга странах мира [3, 4] показали схожий коэффициент распространенности гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) неясного генеза, которая является наиболее типичным фенотипом ГКМП. Коэффициент распространенности патологии составляет приблизительно 0,2% популяции (1:500), что эквивалентно, по крайней мере, 600 000 человек, страдающих этим заболеванием в США [5]. Приведенная статистика заболеваемости превышает относительно малый процент диагностики ГКМП в кардиологической практике. Это означает, что в большинстве случаев заболевание протекает без симптомов и изменения средней продолжительности жизни и остается недиагностированным.

ГКМП является предпочтительным термином для определения этой патологии [6], однако путаница в названиях, используемых для ее описания, возникла уже давно. В ранних исследованиях для обозначения ГКМП использовали более 80 самостоятельных терминов и сокращений [6]. Кроме того, номенклатура, популярная в 1960–70-х гг., например «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз» или «гипертрофическая



обструктивная кардиомиопатия», может сбить с толку. Не менее чем у трети пациентов не наблюдается обструкции ни в покое, ни после физиологической провокации [7]. В настоящее время термин ГКМП, впервые использованный в 1979 г., который подразумевает нарушенную и нормальную гемодинамику, является основным [6].

### Диагноз и варианты течения гипертрофической кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия – заболевание, которое характеризуется гипертрофией ЛЖ, развивающейся в отсутствие заболеваний, приводящих к гипертрофии миокарда [5, 6, 8–10]. При этом пациенты, положительные по генотипу, могут быть негативными по фенотипу (без признаков выраженной гипертрофии) [11, 12]. Клинически ГКМП обычно диагностируется при толщине стенки ЛЖ  $\geq 15$  мм, согласно рекомендациям ESC (2014)  $\geq 13$  мм, особенно при получении другой убедительной информации о наличии этой патологии, например при семейном анамнезе ГКМП. ГКМП – это генетически обусловленная болезнь саркомера, наследуемая по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

Таким образом, диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия» оправдан:

- 1) у пациентов с явными клиническими проявлениями заболевания и установленной

мутацией гена, кодирующего сократительные белки сердечного саркомера, или при ее отсутствии, в частности когда генотип не может быть определен с помощью существующих генетических тест-систем;

- 2) у членов семьи пробанда с установленной мутацией гена, кодирующего сократительные белки сердечного саркомера при отсутствии фенотипических проявлений, характерных для ГКМП.

Проведенный нами анализ современной литературы позволил более подробно описать патофизиологические механизмы развития нарушений внутрисердечной гемодинамики, характерных для ГКМП, формирующих клиническую картину и влияющих на его течение. Патофизиология ГКМП очень сложна и определяется комплексом взаимосвязанных факторов, в том числе обструкцией выносящего тракта ЛЖ, диастолической дисфункцией, митральной регургитацией, ишемией миокарда и аритмиями [8, 13, 14]. С клинической точки зрения важно различить обструктивную и не-обструктивную формы ГКМП, потому что стратегическое лечение в значительной степени зависит от наличия или отсутствия симптомов, вызванных обструкцией. Клиническое значение градиента выносящего тракта периодически оспаривалось [15–18], однако проведенные исследования продемонстрировали, что встречается

истинная механическая обструкция выносящего тракта, достоверно влияющая на формирование клинической картины заболевания [13, 14]. Не следует забывать о наличии латентной обструкции, которую можно выявить при проведении стресс-тестов.

На сегодняшний день выделяют пять вариантов течения ГКМП: стабильное, прогрессирующее, фибрилляция предсердий, конечная стадия и внезапная сердечная смерть (ВСС), что указывает на структуру клинических проявлений ГКМП и помогает в выборе тактики ведения пациентов. Под конечной стадией подразумевают особый вариант течения заболевания, характеризующийся снижением глобальной систолической функции миокарда [19]. Его эпидемиологические характеристики были изучены в крупном ретроспективном исследовании [20]. При анализе 1259 больных ГКМП (когорты США и Италии) у 3,5% была выявлена систолическая дисфункция (фракция выброса менее 50% в покое). Клинические характеристики вариантов течения ГКМП представлены в табл. 1, генетические – в табл. 2. Эти данные сформулированы на основании результатов многолетней работы клиники и кафедры госпитальной терапии ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

### Подходы к терапии

Стратегические подходы к ведению больных ГКМП определяют

Таблица 1. Клинические характеристики вариантов течения ГКМП

Стабильное	Прогрессирующее	Фибрилляция предсердий	ВСС
Минимальные клинические проявления и позднее их появление	Раннее появление первых клинических симптомов	Позднее появление клинических симптомов	Раннее появление первых клинических симптомов
Ограниченный вариант гипертрофии с наименьшей степенью гипертрофии	Наиболее частое появление ишемии и диастолического варианта ХСН	Повышение массы миокарда ЛЖ, однако менее выраженное, чем при ВСС	Наибольшая степень гипертрофии
Умеренные изменения или отсутствие изменений диастолической функции ЛЖ	Выраженные диастолические нарушения с предсердно-желудочковым отношением $> 1,0$ и нарушения по псевдонормальному типу	Нарушение диастолической функции первого типа, максимальный уровень резистентных к окислению липопротеинов	Максимальными значениями массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ
Минимальный/нормальный уровень градиента выносящего тракта ЛЖ	Максимальное значение градиента выносящего тракта ЛЖ	Максимальная частота блокад и патологического Q-зубца	Максимально выраженная диастолическая дисфункция с псевдонормальным типом нарушений
Отсутствие патологических зубцов на электрокардиограмме	Наибольшая частота негативного T-зубца	Наличие одного-двух факторов риска ВСС	Наличие двух-трех факторов риска ВСС
Отсутствие факторов риска ВСС	Наличие одного-двух факторов риска ВСС		



Таблица 2. Генетические характеристики вариантов течения ГКМП

Стабильное	Прогрессирующее	Фибрилляция предсердий	ВСС
Ангиотензиноген (AGT), T/C, p = 0,03 Химаза (СМР1), G/G, p = 0,03 Эндотелин 1 (EDN1), G/G, p = 0,001 Рецептор эндотелина типа А (EDNRA), C/T, p = 0,033	Эндотелиальная NO-синтаза (NOS3), T/T, p = 0,03 Эндотелин 1 (EDN1), G/T, p = 0,06 Рецептор эндотелина типа А (EDNRA), T/T, p = 0,046, C/C, p = 0,044 Ангиотензиноген (AGT), C/C, p = 0,03 Тромбоцитарный гликопротеин (ITGB3), T/C, p = 0,057	Химаза (СМР1), A/A, p = 0,08 Эндотелиальная NO-синтаза (NOS3), G/T, p = 0,005	Эндотелиальная NO-синтаза (NOS3), G/G, p = 0,039 Рецептор эндотелина типа А (EDNRA), T/T, p = 0,033 Матриксная металлопротеиназа (ММР3), 6/5, p = 0,014

риск правильной оценкой факторов риска ВСС и прогностических критериев. Еще в начале нового века немецкими учеными была предложена шкала госпитального риска ВСС, основанная на трактовке таких симптомов, как синкопальные состояния, головокружения, синдром стенокардии, развивающихся не только на фоне физической нагрузки, но и после приема даже небольших объемов пищи, что прогностически оценивалось как крайне неблагоприятный фактор наряду с неадекватной реакцией артериального давления, неустойчивой желудочковой тахикардией и желудочковыми нарушениями ритма высокого класса.

Остановившись более подробно на вопросах стратификации риска развития ВСС у больных ГКМП, следует отметить, что данное проявление/осложнение может быть первым и единственным симптомом заболевания. Следовательно, одной из важнейших задач, которые стоят перед клиницистом, является проведение стратификации риска этого серьезного осложнения.

Вторичная профилактика ВСС показана пациентам, которые перенесли документированную ВСС. К доказанным факторам риска ВСС относятся синкопальные состояния, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, толщина миокарда  $\geq 30$  мм, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку, перенесенная ВСС у больного в анамнезе или у членов семьи до 40 лет. Основными обсуждаемыми факторами риска являются патологический градиент выходного тракта ЛЖ, степень диастолических наруше-

ний ЛЖ, наличие ишемических изменений и генетических маркеров риска ВСС.

Определены прогностические критерии ГКМП, среди которых следует выделить хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий и тромбоэмболический синдром с преобладанием артериальных тромбозов – развитием прежде всего острого нарушения мозгового кровообращения. Перечисленные критерии существенно ухудшают прогноз и требуют дифференцированного подхода к определению тактики ведения больных ГКМП.

При наличии у пациентов обструктивного варианта ГКМП тактика ведения определяется степенью обструкции выходного отдела левого/правого желудочка. Уровень пикового градиента выносящего тракта ЛЖ  $\geq 50$  мм рт. ст. считается показанием для проведения хирургических и других интервенционных методов лечения.

Подходы к медикаментозной терапии этой группы больных требуют четкой оценки всех вышеперечисленных факторов и грамотной оценки параметров внутрисердечной гемодинамики.

Правильно подобранная терапия позволяет уменьшить степень выраженности клинических проявлений заболевания, улучшить качество жизни больных, обеспечить профилактику осложнений и модифицировать течение заболевания. Следует отметить, что ни в одном из проведенных рандомизированных исследований не удалось доказать, что назначение фармакотерапии больным ГКМП может как-то изменить прогноз заболевания [21].

### Фармакотерапия больных гипертрофической кардиомиопатией...

...с обструкцией выносящего тракта левого желудочка

У больных ГКМП с выраженной обструкцией выносящего тракта ЛЖ даже в отсутствие прогрессирования заболевания было показано увеличение смертности [22, 23]. Поэтому выявление у пациента с ГКМП градиента обструкции выносящего тракта ЛЖ более 30 мм рт. ст. в покое требует назначения медикаментозной терапии, направленной на снижение степени таковой [24]. Фармакологическую коррекцию обструкции выносящего тракта ЛЖ следует также проводить больным с латентной и среднежелудочковой обструкцией [8, 14, 25, 26]. Крайне важно отметить, что препараты, увеличивающие обструкцию выносящего тракта ЛЖ, – периферические вазодилататоры, или препараты с положительным инотропным действием, – не могут быть использованы [27].

Целью терапии является поиск наименьшей эффективной дозы препарата, обеспечивающей минимальный риск развития побочных эффектов. Поэтому терапию любым препаратом начинают с наименьших доз, на титрование которых может уходить достаточно большое количество времени [22, 28]. Для терапии обструктивной формы ГКМП могут применяться бета-блокаторы, дизопирамид и верапамил. Обсуждается также возможность использования и другого антиаритмического препарата из IA класса – цибензолина. Было показано, что лечение цибензолином приводит к снижению градиента обструкции выносящего тракта ЛЖ у больных ГКМП [20, 29–32].



...с диастолической дисфункцией в отсутствие обструкции выносящего тракта левого желудочка

В основе прогрессирования заболевания у пациентов с ГКМП необструктивной формы лежит диастолическая дисфункция. Известно, что развитие диастолической дисфункции может быть обусловлено как нарушением активного расслабления миокарда ЛЖ (ранняя диастола), так и изменением его физических свойств (поздняя диастола) [33]. В мировой практике существуют три основные группы лекарственных средств (антагонисты кальция, бета-блокаторы и дигопирамид), способных повлиять на состояние ранней диастолы у больных ГКМП [34]. Имеется большое количество исследований на животных моделях ГКМП, в которых продемонстрирована возможность фармакологического влияния на степень выраженности гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза [35–37].

У больных ГКМП необструктивной формы также нередко используются верапамил и бета-блокаторы. В ряде исследований показано увеличение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов, принимавших указанные препараты [38]. В рамках доказательной медицины установлено, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией приводит к уменьшению степени выраженности вторичной гипертрофии миокарда. Подтверждением значимости влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на формирование гипертрофии миокарда у больных ГКМП может также служить тот факт, что наличие DD-генотипа ангиотензинпревращающего фермента приводит к развитию более выраженной гипертрофии ЛЖ. Поэтому логично предположить, что использование этой группы препаратов может способствовать уменьшению степени выраженности гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП [37, 39–42].

Существует достаточно ограниченное количество исследований, посвященных изучению этой проблемы у больных ГКМП. Так, при исследовании биоптатов миокарда, полученных от 38 больных ГКМП, принимавших верапамил, не было обнаружено какого-либо эффекта указанной терапии на степень выраженности гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициального фиброза [43, 44].

В настоящее время изучение влияния препаратов на структуру миокарда у человека сопряжено с большими трудностями, которые в первую очередь обусловлены этическими нормами: оценка динамики патоморфологических изменений возможна только с помощью серийного проведения биопсии миокарда. Основным объектом исследования сейчас являются трансгенные животные, в геном которых введены мутации генов белков саркомера [45, 46].

Интересным открытием стала возможность предотвращения развития гипертрофии миокарда в эксперименте на трансгенных альфа-МНС<sup>403/+</sup> мышах при использовании дилтиазема. Введение дилтиазема коротким курсом в прегипертрофическую фазу (до развития гистологических и морфологических признаков заболевания) приводило к более поздней манифестации заболевания с задержкой появления признаков гипертрофии миокарда и других морфологических изменений, характерных для ГКМП [47].

Влияние других классов препаратов на выраженность гистологических изменений, наблюдающихся при ГКМП, было также широко исследовано на трансгенных животных. Установлено, что применение лозартана сопровождается достоверным уменьшением синтеза трансформирующего ростового фактора бета 1. Этот цитокин вырабатывается в ответ на действие ангиотензина II и является фактором прогрессирования фиброза. Неудивительно, что при приме-

нении лозартана у животных отмечалось достоверное снижение степени выраженности интерстициального фиброза [39]. В другом исследовании продемонстрировано, что использование симвастина у трансгенных кроликов приводило к уменьшению степени выраженности гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза [19]. Интересные результаты получены при изучении влияния спиронолактона у трансгенных крыс и кошек. Показано, что применение антагониста альдостерона способствует не только регрессу гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза, но и снижению выраженности дезорганизации кардиомиоцитов [35, 36].

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства эффективности каких-либо лекарственных препаратов, способных уменьшить степень гипертрофии и фиброза миокарда у больных ГКМП. Вероятно, в будущем будут разработаны алгоритмы терапии, направленные на предотвращение развития гипертрофии миокарда у больных ГКМП или ее регресс. Однако в настоящее время обсуждение этой проблемы носит гипотетический характер.

...с ишемией миокарда в отсутствие обструкции выносящего тракта левого желудочка

Ишемия миокарда является одним из важных патофизиологических механизмов прогрессирования ГКМП. Основным препаратом, доказавшим свою эффективность в ее лечении, является верапамил [48, 49].

В проведенных исследованиях установлено, что назначение этого препарата приводит не только к уменьшению количества приступов стенокардии, но и исчезновению преходящих дефектов перфузии миокарда при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца. Так, из 14 больных ГКМП, у которых в момент включения в исследование были выявлены



признаки преходящей ишемии миокарда, при назначении верапамила у 70% было отмечено их исчезновение [50]. Эти результаты были подтверждены и другими работами [51].

... с нарушениями ритма

Наиболее часто наблюдаемыми и имеющими клиническое значение нарушениями ритма являются фибрилляция предсердий и жизнеугрожающие аритмии [52].

*Фибрилляция предсердий.* В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, результаты которых позволили бы разработать рекомендации по ведению больных ГКМП с фибрилляцией предсердий. Поэтому современная тактика ведения таких больных в основном строится на стандартных рекомендациях, предложенных для пациентов с фибрилляцией предсердий другой этиологии [53–55].

Однако использование этих рекомендаций должно проводиться с учетом особенностей внутрисердечной и центральной гемодинамики, то есть только при наличии выраженной диастолической дисфункции и обструкции выносящего тракта ЛЖ должны вноситься коррективы в тактику ведения пациентов.

Накопленный клинический опыт свидетельствует, что у больных ГКМП с редкими пароксизмами фибрилляции предсердий необходимо стремиться к максимально быстрому восстановлению синусового ритма. Для этого используются фармакологические или электрические кардиоверсии. При восстановлении синусового ритма пациенты нуждаются в длительной профилактической антиаритмической и антикоагулянтной терапии [56].

В ретроспективном исследовании больных ГКМП с фибрилляцией предсердий продемонстрировано, что применение малых доз амиодарона с целью профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий имеет существенные преимущества перед применением бета-блокаторов, дигоксина, верапамила и препаратов IA и C класса [54]. Эффективность и безо-

пасность применения у больных ГКМП антиаритмиков III класса (соталол) не установлены [53, 57, 58].

Пациентам с ГКМП с персистирующей формой фибрилляции предсердий, у которых, как правило, профилактическая антиаритмическая терапия оказывается малоэффективной, показано медикаментозное лечение, направленное на поддержание оптимальной частоты сердечных сокращений – 55–60 ударов в минуту [22, 53, 57, 59]. Это чаще достигается при назначении бета-блокаторов, верапамила, дилтиазема или амиодарона в виде моно- или комбинированной терапии. Применение гликозидов, противопоказанных при обструктивной форме ГКМП, возможно у пациентов без обструкции выносящего тракта ЛЖ и особенно в «конечной стадии» заболевания.

Суточное мониторирование электрокардиограммы позволяет осуществлять адекватный контроль эффективности проводимой терапии. В отношении больных тахикардией, резистентной к медикаментозной терапии, может обсуждаться вопрос о проведении радиочастотной абляции атрио-вентрикулярного узла с имплантацией постоянного электрокардиостимулятора [53, 54].

Результаты многоцентрового исследования AFFIRM и ряда других исследований свидетельствуют, что выживаемость пациентов с фибрилляцией предсердий и оптимальным контролем частоты сердечных сокращений не отличается от таковой пациентов с синусовым ритмом [60, 61]. Однако подобная закономерность не характерна для больных ГКМП, поскольку установлено, что ежегодная смертность пациентов с фибрилляцией предсердий выше, чем пациентов с синусовым ритмом (3 против 1%) [62].

Учитывая гемодинамические особенности, характерные для больных ГКМП, и плохой прогноз при персистировании фибрилляции предсердий, необходимо всеми до-

ступными средствами стремиться к поддержанию синусового ритма у данной категории пациентов [63].

*Жизнеугрожающие нарушения ритма* у больных ГКМП служат основной причиной ВСС [64].

На начальных этапах изучения ГКМП в качестве профилактики развития ВСС большие надежды возлагались на бета-блокаторы, верапамил и антиаритмические препараты IA класса, такие как прокаинамид и хинидин. Однако ни в одном исследовании не было доказано, что бета-блокаторы или верапамил способны снижать риск ВСС [47].

В настоящее время в качестве средства профилактики развития жизнеугрожающих нарушений ритма можно рассматривать только амиодарон [65]. Однако лишь в одном исследовании (ретроспективном нерандомизированном с историческим контролем), проведенном около 20 лет назад, было показано, что назначение амиодарона приводит к снижению риска ВСС [47]. В дальнейшем ни в одном из исследований подобных результатов получено не было.

На данный момент единственным эффективным способом профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма считается имплантация кардиовертера-дефибриллятора [66, 67].

Тем не менее существуют клинические ситуации, когда использование амиодарона становится неизбежным. Так, психологическая незрелость пациентов детского возраста часто становится препятствием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора [68]. Кроме того, социально-экономические проблемы также могут быть непреодолимым барьером для проведения этой процедуры. Лечение таких больных амиодароном можно сравнить с терапией отчаяния.

### **Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности у больных гипертрофической кардиомиопатией**

Учитывая диастолический вариант развития ХСН при ГКМП, те-



рапия данного состояния сложна. В настоящее время не существует четко сформулированных рекомендаций по данному вопросу. Согласно рекомендациям ESC (2014) основными препаратами для лечения ХСН у пациентов с необструктивными вариантами ГКМП являются бета-адреноблокаторы, фенилалкиламины. Однако терапия бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция не влияет на фиброз миокарда, который считается одной из основных причин развития диастолической ХСН при ГКМП [69].

Учитывая характер нарушений внутрисердечной гемодинамики, для лечения не могут быть использованы периферические вазодилататоры, или препараты с положительным инотропным действием, которые наиболее часто применяются для лечения ХСН при других нозологиях. Особенно трудно подобрать терапию пациентам с obstructивными вариантами ГКМП, когда список необходимых для лечения ХСН препаратов сводится к минимуму. Наиболее часто используется спиронолактон (Верошпирон) с диуретиками, избегая при этом форсированного диуреза, в комплексе с основными фоновыми препаратами: бета-блокаторами, верапамилом, дилтиаземом, Кордароном – по показаниям.

Сегодня для лечения ХСН у пациентов с obstructивными вариантами ГКМП допускается применение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина. При этом у больных с использованием стресс-тестов должна быть исключена даже латентная обструкция.

Следует отметить, что данная группа препаратов приводит к структурным изменениям артериальной стенки, уменьшению гипертрофии гладкомышечных клеток и ограничению количества избыточного коллагена, то есть уменьшению степени фиброза.

При obstructивных вариантах ГКМП ингибиторы ангиотензин-

превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина являются препаратами первой линии для лечения ХСН – класс I, уровень доказательности А [70] (28-Д).

Согласно рекомендациям ESC (2014) назначение данных препаратов соответствует IIВ классу, уровню доказательности С [71] (59-Д).

Среди последних работ по оценке внутрисердечной гемодинамики и эффективности лечения ХСН блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с obstructивными вариантами ГКМП следует выделить работу А.Е. Демкиной [72], в которой автор на современном уровне оценивает внутрисердечную гемодинамику у больных ГКМП при ХСН и доказывает целесообразность и безопасность использования периндоприла (Престариума) в сочетании с бета-адреноблокаторами. Так, уже через шесть месяцев терапии наблюдается улучшение диастолической функции ЛЖ, уменьшение степени гипертрофии и клинических симптомов ХСН.

Не следует забывать о профилактике тромбоэмболических осложнений, свойственных ГКМП, проводить которую необходимо по общепризнанным схемам.

Особое место занимает профилактика инфекционного эндокардита, характерного для obstructивных вариантов заболевания и протекающего с наиболее частым поражением митрального клапана. Больные ГКМП имеют среднюю степень риска присоединения инфекционного эндокардита. Рекомендации по профилактическим мероприятиям аналогичны таковым при врожденных и приобретенных пороках сердца.

Представляет интерес возможность применения при ГКМП класса брадикардических селективных ингибиторов If-каналов синусового узла, в частности ивабрадина (Кораксана). Согласно анализу литературы ивабрадин обладает такими свойствами, которые позволяют рассчитывать на до-

стижение клинического эффекта у больных ГКМП. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что ивабрадин увеличивает продолжительность диастолы, улучшает заполнение ЛЖ и перфузию миокарда [73–75]. В исследованиях, проведенных у больных со стенокардией напряжения, зафиксирован антиангинальный эффект ивабрадина [76]. Это послужило предпосылкой для проведения ряда исследований по изучению эффективности Кораксана у больных ГКМП.

В работе И.В. Маркеловой (2010) отмечено, что у больных ГКМП отрицательный хронотропный эффект селективного ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина (Кораксана) при физической нагрузке выражен в значительно большей степени, чем в покое, а терапия препаратом сопровождается достоверным повышением толерантности к физической нагрузке и препятствует неадекватному снижению уровня артериального давления при нагрузке [77]. Больным ГКМП с сохраненным синусовым ритмом рекомендуется монотерапия Кораксаном в дозе 7,5 мг два раза в день. Кораксан может быть назначен при непереносимости бета-блокаторов и верапамила и в качестве препарата выбора.

### Заключение

Для правильного выбора медикаментозной терапии ГКМП необходимо ориентироваться на принципы персонализированной и доказательной медицины, то есть следует учитывать формы, вариант течения ГКМП, риск ВСС и характер прогностических критериев. Согласно существующим критериям и показаниям четко определять необходимость/показания к проведению интервенционных и оперативных методов лечения, не откладывая решение этого вопроса, так как при данном заболевании неправильный стратегический выбор может стоить жизни пациенту, привести к ВСС, в том числе у пациентов детского и молодого возраста. ❁



## Литература

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation*. 1996. Vol. 93. № 5. P. 841–842.
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. № 25. P. e212–260.
3. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. № 1. P. 63–65.
4. Zou Y., Song L., Wang Z. et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. № 1. P. 14–18.
5. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults // *Circulation*. 1995. Vol. 92. № 4. P. 785–789.
6. Maron B.J., Epstein S.E. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature // *Am. J. Cardiol.* 1979. Vol. 43. № 6. P. 1242–1244.
7. Maron M.S., Olivotto I., Zenovich A.G. et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction // *Circulation*. 2006. Vol. 114. № 21. P. 2232–2239.
8. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review // *JAMA*. 2002. Vol. 287. № 10. P. 1308–1320.
9. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42. № 9. P. 1687–1713.
10. Maron B.J., Seidman C.E., Ackerman M.J. et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified?: What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009. Vol. 2. № 1. P. 81–85.
11. Maron B.J., Yeates L., Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (-) family members in hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107. № 4. P. 604–608.
12. Maron B.J., Semsarian C. Emergence of gene mutation carriers and the expanding disease spectrum of hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 13. P. 1551–1553.
13. Wigle E.D., Sasson Z., Henderson M.A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985. Vol. 28. № 1. P. 1–83.
14. Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., Williams W.G. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment // *Circulation*. 1995. Vol. 92. № 7. P. 1680–1692.
15. Criley J.M., Siegel R.J. Has 'obstruction' hindered our understanding of hypertrophic cardiomyopathy? // *Circulation*. 1985. Vol. 72. № 6. P. 1148–1154.
16. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. № 21. P. 1965–1991.
17. Criley J.M., Siegel R.J. Obstruction is unimportant in the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy // *Postgrad. Med. J.* 1986. Vol. 62. № 728. P. 515–529.
18. Maron B.J., Maron M.S., Wigle E.D., Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. № 3. P. 191–200.
19. Bauersachs J., Störk S., Kung M. et al. HMG CoA reductase inhibition and left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy: a randomized placebo-controlled pilot study // *Eur. J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 37. № 11. P. 852–859.
20. Hamada M., Shigematsu Y., Inaba S. et al. Antiarrhythmic drug cibenzoline attenuates left ventricular pressure gradient and improves transmitral Doppler flow pattern in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy caused by midventricular obstruction // *Circ. J.* 2005. Vol. 69. № 8. P. 940–945.
21. Coats C.J., Elliott P.M. Current management of hypertrophic cardiomyopathy // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2008. Vol. 10. № 6. P. 496–504.
22. Maron M.S., Olivotto I., Betocchi S. et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 4. P. 295–303.
23. Ommen S.R., Shah P.M., Tajik A.J. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: past, present and future // *Heart*. 2008. Vol. 94. № 10. P. 1276–1281.
24. De Gregorio C. Refined echocardiographic assessment and contemporary medical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2007. Vol. 7. № 3. P. 174–187.
25. Cecchi F., Olivotto I., Nistri S. et al. Midventricular obstruction and clinical decision-making in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Herz*. 2006. Vol. 31. № 9. P. 871–876.
26. Spirito P., Seidman C.E., McKenna W.J., Maron B.J. The management of hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. № 11. P. 775–785.



27. Pérez-Cimarra C., Font C., Gredilla E., Gilsanz F. Adverse effects of inotropic drugs in hypertrophic cardiomyopathy // *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2007. Vol. 54. № 7. P. 453–454.
28. Borja J., Izquierdo I., Guindo J. Hypertrophic cardiomyopathy. Combination of beta blockers and verapamil may be risky // *BMJ*. 2006. Vol. 333. № 7558. P. 97.
29. Hamada M., Aono J., Ikeda S. et al. Effect of intravenous administration of cibenzoline on left ventricular diastolic pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy: its relationship to transmitral Doppler flow profiles // *Circ. J.* 2007. Vol. 71. № 10. P. 1540–1545.
30. Hamada M., Shigematsu Y., Ikeda S. et al. Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline: a new approach to the medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Circulation*. 1997. Vol. 96. № 5. P. 1520–1524.
31. Ozaki K., Sakuma I., Mitsuuma K. et al. Effect of cibenzoline and atenolol administration on dynamic left ventricular obstruction due to sigmoid-shaped septum // *Circ. J.* 2008. Vol. 72. № 12. P. 2087–2091.
32. Sekine T., Daimon M., Hasegawa R. et al. Cibenzoline improves coronary flow velocity reserve in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Heart Vessels*. 2006. Vol. 21. № 6. P. 350–355.
33. Bonow R.O. Left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy // *Herz*. 1991. Vol. 16. № 1. P. 13–21.
34. Gwathmey J.K., Warren S.E., Briggs G.M. et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87. № 3. P. 1023–1031.
35. De Resende M.M., Krieger A.J., Greene A.S. Combined effects of low-dose spironolactone and captopril therapy in a rat model of genetic hypertrophic cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 48. № 6. P. 265–273.
36. MacDonald K.A., Kittleson M.D., Kass P.H., White S.D. Effect of spironolactone on diastolic function and left ventricular mass in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy // *J. Vet. Intern. Med.* 2008. Vol. 22. № 2. P. 335–341.
37. MacDonald K.A., Kittleson M.D., Larson R.F. et al. The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure // *J. Vet. Intern. Med.* 2006. Vol. 20. № 5. P. 1093–1105.
38. Isobe M., Kashida M., Isshiki T. et al. Effects of beta-blockers and Ca antagonists on diastolic function of the hypertrophied left ventricle: an echocardiographic study // *J. Cardiol.* 1982. Vol. 12. № 4. P. 939–952.
39. Araujo A.Q., Arteaga E., Ianni B.M. et al. Effect of Losartan on left ventricular diastolic function in transgenic mice with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96. № 11. P. 1563–1567.
40. Penicka M., Gregor P., Kerekes R. et al. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study // *J. Mol. Diagn.* 2009. Vol. 11. № 1. P. 35–41.
41. Sherid M.V. Pathophysiology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2006. Vol. 49. № 2. P. 123–151.
42. Yamazaki T., Suzuki J., Shimamoto R. et al. A new therapeutic strategy for hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy in humans. A randomized and prospective study with an Angiotensin II receptor blocker // *Int. Heart J.* 2007. Vol. 48. № 6. P. 715–724.
43. Curtius J.M., Stoecker J., Loesse B. et al. Changes of the degree of hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy under medical and surgical treatment // *Cardiology*. 1989. Vol. 76. № 4. P. 255–263.
44. Kunkel B., Schneider M., Eisenmenger A. et al. Myocardial biopsy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlations between morphologic and clinical parameters and development of myocardial hypertrophy under medical therapy // *Z. Kardiol.* 1987. Vol. 76. Suppl. 3. P. 33–38.
45. Jacobshagen C., Grüber M., Teucher N. et al. Celecoxib modulates hypertrophic signalling and prevents load-induced cardiac dysfunction // *Eur. J. Heart Fail.* 2008. Vol. 10. № 4. P. 334–342.
46. Westermann D., Knollmann B.C., Steendijk P. et al. Diltiazem treatment prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2006. Vol. 8. № 2. P. 115–121.
47. Melacini P., Maron B.J., Bobbo F. et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *Heart*. 2007. Vol. 93. № 6. P. 708–710.
48. Dimitrow P.P., Krzanowski M., Nizankowski R. et al. Comparison of the effect of verapamil and propranolol on response of coronary vasomotion to cold pressor test in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2000. Vol. 14. № 6. P. 643–650.
49. Singh B.N. An overview of slow channel blocking drugs: pharmacological basis for therapeutic applications // *Cardiology*. 1982. Vol. 69. Suppl. P. 2–25.
50. Udelson J.E., Bonow R.O., O'Gara P.T. et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 1989. Vol. 79. № 5. P. 1052–1060.
51. Taniguchi Y., Sugihara H., Ohtsuki K. et al. Effect of verapamil on myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: evaluation by exercise thallium-201 SPECT // *J. Cardiol.* 1994. Vol. 24. № 1. P. 45–51.
52. Spirito P., Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy // *BMJ*. 2006. Vol. 332. № 7552. P. 1251–1255.
53. Falk R.H. Atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 14. P. 1067–1078.
54. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines and policy conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. 2003. Vol. 104. № 14. P. 2118–2150.
55. Schlepper M. Identification of patients with atrial fibrillation at risk for thromboembolism // *Atrial Fibrillation*.





- Mechanisms and Therapeutic Strategies / eds. S.B. Olsson, M.A. Allessie, R.W.F. Campbell. 1994. P. 15–24.
56. Allen Lapointe N.M., Sun J.L., Kaplan S. et al. Rhythm versus rate control in the contemporary management of atrial fibrillation in-hospital // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101. № 8. P. 1134–1141.
  57. Prystowski E.N. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. № 10A. P. 3D–11D.
  58. Reiffel J.A. Drug choices in the treatment of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. № 10A. P. 12D–19D.
  59. Ozcan C., Jahangir A., Friedman P.A. et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 14. P. 1043–1051.
  60. Saxonhouse S.J., Curtis A.B. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91. № 6A. P. 27D–32D.
  61. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 23. P. 1825–1833.
  62. Olivetto I., Cecchi F., Casey S.A. et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 2001. Vol. 104. № 21. P. 2517–2524.
  63. Sung R.J. Facilitating electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation by antiarrhythmic drugs: update on clinical trial results // *Card. Electrophysiol. Rev.* 2003. Vol. 7. № 3. P. 300–303.
  64. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.* 1997. Vol. 350. № 9071. P. 127–133.
  65. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 11. P. 1312–1322.
  66. Maron B.J., Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008. Vol. 19. № 10. P. 1118–1126.
  67. Sherrid M.V., Daubert J.P. Risks and challenges of implantable cardioverter-defibrillators in young adults // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 51. № 3. P. 237–263.
  68. Seggewiss H., Rigopoulos A. Management of hypertrophic cardiomyopathy in children // *Paediatr. Drugs.* 2003. Vol. 5. № 10. P. 663–672.
  69. Maron B.J., Braunwald E. Evolution of hypertrophic cardiomyopathy to a contemporary treatable disease // *Circulation.* 2012. Vol. 126. № 13. P. 1640–1644.
  70. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Коромеев А.В. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН // Журнал «Сердечная недостаточность». 2013. Т. 81. № 7. С. 379–472.
  71. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 39. P. 2733–2779.
  72. Демкина А.Е. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Эффекты лечения блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: дис. ... докт. мед. наук. М., 2015.
  73. Colin P., Ghaleh B., Hittinger L. et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 282. № 2. P. H672–H679.
  74. Colin P., Ghaleh B., Monnet X. et al. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004. Vol. 308. № 1. P. 236–240.
  75. DiFrancesco D., Camm J.A. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease // *Drugs.* 2004. Vol. 64. № 16. P. 1757–1765.
  76. Borer J.S., Fox K., Jaillon P. et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial // *Circulation.* 2003. Vol. 107. № 6. P. 817–823.
  77. Маркелова И.В. Сравнительное изучение эффективности кораксана и ателолола у больных гипертрофической кардиомиопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

### Hypertrophic Cardiomyopathy: Forms and Course, Approaches to Medical Therapy

Yu.N. Belenkov<sup>1</sup>, Ye.V. Privalova<sup>1</sup>, V.Yu. Kaplunova<sup>2</sup>, I.S. Chekneva<sup>1</sup>, G.A. Shchakaryants<sup>1</sup>, M.V. Kozhevnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>2</sup> Research Department of Metabolic Syndrome at the Research Center of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Vera Yuryevna Kaplunova, lizunario@rambler.ru

*Hypertrophic cardiomyopathy (HTCM) still retains its relevance given its prevalence (1:500) and risk of sudden cardiac death (SCD) in young working age persons. In connection with this, a search for additional clinical, instrumental and genetic markers, environmental factors able to influence development of clinical variant of HTCM, SCD risk and general prognosis is of great interest. Moreover, molecular and genetic characteristics of the disease require further investigation. A unified nomenclature on various variants and forms of HTCM is necessary to formulate management of patients and assess results from multi-center studies.*

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, variants of disease course, prognosis, medical therapy