



Современные представления о лечении хронической сердечной недостаточности у детей

Д.м.н., проф. И.В. ЛЕОНТЬЕВА

В статье изложены современные представления о лечении декомпенсированной и компенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) как одной из главных причин детской инвалидизации и смертности. Причины возникновения ХСН в детском возрасте разнообразны, наиболее часто она развивается у детей с врожденными пороками сердца и дилатационной кардиомиопатией. Обсуждается возможность и эффективность использования инотропных препаратов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов в лечении ХСН. Подробно рассматривается роль бета-адреноблокатора карведилола в терапии ХСН у детей.

Хроническая сердечная недостаточность – это сложный клинический процесс, вызванный различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, приводящими к систолической и/или диастолической дисфункции миокарда желудочков, неспособности сердца обеспечить системный кровоток, адекватный метаболическим потребностям организма, что сопровождается гемодинамическими сдвигами, структурной перестройкой сердца, нарушениями нейрогуморальной регуляции кровообращения, застойными явлениями в большом и/или малом круге кровообращения [1–3].

Причины ХСН у взрослых и у детей различны. Если у взрослых пациентов основными причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь [3, 4], то в педиатрической практике ХСН наиболее часто развивается на фоне кардиомиопатии (КМП), особенно дилатационной КМП, сложных врожденных пороков сердца [5]. На дилатационную КМП приходится 0,57 случаев на 100 000 детей, при этом вероятность неблагоприятного исхода заболевания (смерть или трансплантация сердца) за период наблюдения от 1 до 5 лет составляет 31–46% даже на фоне оптимальной терапии [6]. Частота врожденных пороков серд-

ца составляет 6 случаев на 1000 новорожденных [7], из них 0,1–0,2% детей страдают сердечной недостаточностью (СН) [8].

ХСН является одной из основных причин инвалидизации и смерти в детском возрасте. В настоящее время распространенность ХСН у детей увеличилась, что обусловлено ростом продолжительности жизни детей с КМП на фоне современной терапии и успехами в хирургическом лечении сложных врожденных пороков сердца [5–9]. В зависимости от ведущего патофизиологического механизма развития ХСН выделяют следующие варианты этого синдрома: миокардиальный, циркуляторный, диастолический [9].

Миокардиальная СН возникает на фоне первичного поражения миокарда при миокардитах и дилатационной КМП или вторичного поражения миокарда у детей с гипо- или гипертиреозом, диффузными заболеваниями соединительной ткани.

Циркуляторная СН (перегрузка давлением и/или объемом) чаще всего является результатом врожденных или приобретенных пороков сердца, артериальной и легочной гипертензии. Перегрузка сердечной мышцы давлением возникает на фоне клапанных стено-



зов аорты или легочной артерии, стенозов митрального и трикуспидального клапанов, артериальной или легочной гипертензии. Перегрузка объемом связана с недостаточностью клапанов, наличием внутрисердечных шунтов. Комбинированная перегрузка возникает на фоне сложных врожденных пороков сердца.

Диастолическая СН развивается при нарушениях диастолического наполнения и расслабления желудочков, у пациентов с гипертрофической или рестриктивной КМП, констриктивным перикардитом.

Терапия СН основывается на представлениях о патогенетических механизмах развития ХСН. Следует выделять два основных подхода к фармакологическому лечению СН: это терапия декомпенсированной и стабильной формы ХСН. Терапия декомпенсированной СН направлена на достижение клинической стабилизации пациента, восстановление перфузии жизненно важных органов (сердце, головной мозг, печень, почки), нормализацию уровня системного артериального давления, подготовку пациента к переходу на длительную терапию ХСН. Стратегия лечения пациента со стабильной ХСН подразумевает уменьшение нейрогормональных сдвигов и выраженности клинических проявлений, замедление прогрессирования СН, увеличение продолжительности жизни, уменьшение смертности, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни [3, 4].

Общими целями лечения СН являются снижение нагрузки на поврежденное или гемодинамически перегруженное сердце, повышение сократительных свойств миокарда, устранение гипергидратации и отеков, предотвращение тяжелых нарушений водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, устранение нейрогормональных сдвигов, задержка прогрессирования гипопроteinемии, профилактика тромбозов [3, 4].

Среди лекарственных препаратов, которые применяются для лечения ХСН во всем мире и эффективность которых доказана в ходе

многоцентровых рандомизированных международных исследований, можно выделить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды [1–4]. В настоящее время при лечении СН у детей делают попытки использовать те же группы препаратов, которые применяются при этом синдроме у взрослых [5, 9, 10]. Однако существенно затрудняет лечение СН у детей недостаточное число клинических исследований применения современных лекарственных средств, а также отсутствие четких возрастных формулярных рекомендаций и зарегистрированных показаний со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрасте.

Диуретики в терапии ХСН

Диуретики входят в комплексную терапию ХСН при наличии симптомов задержки жидкости в организме. Непосредственного влияния на функциональное состояние сердечной мышцы они не оказывают, но способствуют улучшению работы ослабленного и патологически измененного миокарда в результате уменьшения объема циркулирующей крови. Их эффективность зависит от того, на какой отдел нефрона они воздействуют. Необходимость назначения диуретиков зависит от тяжести нарушений кровообращения и степени водно-электролитных расстройств. Дозы диуретиков определяются индивидуально с учетом возраста ребенка, стадии недостаточности почечного синдрома, эффекта от ранее применявшихся доз и др. Диуретики следует назначать в сочетании с ингибиторами АПФ [5].

Различают два периода терапии диуретиками: активный и поддерживающий. Активная диуретическая терапия направлена на устранение отечного синдрома, а поддерживающая – на сохранение достигнутого эффекта. В период активной терапии необходимо добиться увеличения диуреза до 1,5–2 л/сут у подростков, при этом сниже-

ние массы тела у детей старшего возраста не должно быть больше 1 кг/сут. Более быстрое устранение отеков плохо переносится детьми и приводит к развитию нежелательных явлений. Длительность активной терапии диуретиками зависит от степени выраженности отечного синдрома. Во время поддерживающей стадии лечения следует таким образом подобрать дозу диуретиков, чтобы обеспечивалось соответствие количества выпитой жидкости объему выделяемой мочи (у подростков объем диуреза должен быть на 200 мл больше, чем объем выпитой жидкости), а масса тела оставалась стабильной. Период поддерживающей терапии диуретиками может быть различным: от 1–2 недель до нескольких месяцев и даже лет. При декомпенсированной СН или СН III–IV функциональных классов применяют петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота), действующие на всем протяжении петли Генле [5]. Фуросемид (Лазикс) наиболее часто используется в детской практике, поскольку обладает быстрым, мощным, но непродолжительным диуретическим эффектом. Перорально фуросемид назначается из расчета 2 мг/кг массы тела. Действие препарата начинается через час после приема и продолжается 4–6 часов. Доза фуросемида внутривенно определяется из расчета 1 мг/кг массы, эффект наступает через 10–15 минут и продолжается от 2 до 3 часов. Следует учитывать, что препарат обладает достаточно выраженным синдромом отмены. При сопутствующей почечной недостаточности доза фуросемида увеличивается до 5 мг/кг. К побочным действиям препарата относятся гипокалиемия, гиперурикемия, гипергликемия, гиперхлоремический алкалоз. В этой связи при назначении фуросемида рекомендуется соблюдать диету, богатую калием, и/или принимать препараты, содержащие калий (Панангин) [5]. Этакриновая кислота (Урегит) используется в тех же случаях, что и фуросемид, в том числе при развитии рефрактерности к фу-

недуга



семиду в процессе его длительного применения. Этакриновая кислота 1–2 мг/кг назначается 1 раз в день утром (1 таблетка содержит 50 или 100 мг этакриновой кислоты). Подчеркнем: дети хуже переносят Урегит из-за его побочного действия на желудочно-кишечный тракт [5]. Длительное назначение петлевых диуретиков в высоких дозах может вызывать метаболический алкалоз и снижать эффективность их приема. В таких случаях назначение ацетазоламида (Диакарб) (0,5–1 мг/кг/сут) на 3–4 дня каждые 2–4 недели позволяет уменьшить значение рН и способствует восстановлению эффективности петлевых и тиазидных диуретиков. Тиазидные диуретики обладают менее выраженным эффектом, поскольку они оказывают действие только в кортикальном сегменте петли Генле. Отметим, что эти препараты неэффективны при почечной недостаточности. Гидрохлоротиазид (Гипотиазид) может применяться при II стадии СН самостоятельно или в сочетании со спиронолактоном. Начальная доза гидрохлоротиазида у детей старше 12 лет составляет 12,5–25 мг 1–2 раза в день, максимальная доза – 1 мг/кг, поддерживающая доза – 12,5 мг в день однократно. Эффект наступает через 1–2 часа и продолжается 6–12 часов. Среди нежелательных явлений можно назвать электролитный дисбаланс в виде гипокалиемии, гипонатриемии, гипокальциемии, гипомагнемии, уменьшение минутного объема кровообращения, метаболический алкалоз. Прием тиазидных диуретиков также может сопровождаться метаболическими изменениями: гипергликемией, гиперурикемией, повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (атерогенная фракция), возможны аллергические реакции. Для коррекции гипокалиемии назначается богатая калием диета и/или препараты, содержащие калий (Панангин) [5]. Наиболее часто в детской практике применяется комбинация гидрохлоротиазида с калийсберегающим мочегонным препаратом триамтереном (Триампур компози-

тум). Препарат назначается детям до 6 лет из расчета 1/2 таблетки 2 раза в день, детям старше 10 лет – 1 таблетка 2 раза в день [5].

Спиронолактон (Верошпирон) является конкурентным антагонистом альдостероновых рецепторов, располагающихся в миокарде, артериальной стенке, почках. Спиронолактон блокирует эти рецепторы, тем самым предотвращает задержку натрия и воды, оказывая противоотечное действие, а также предупреждает повышенную экскрецию калия и магния, тем самым обеспечивая профилактику аритмий. Диуретический эффект Верошпирона прямо пропорционален уровню альдостерона в плазме крови [2, 3]. Важно, что альдостерон способствует развитию кардиосклероза, усиливая отложения коллагена в миокарде и сосудистой стенке. Главной особенностью спиронолактона является возможность уменьшения патологической нейрогормональной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в условиях СН. При ХСН спиронолактон назначают в комбинации с фуросемидом или гидрохлоротиазидом после того, как диуретический эффект более активных тиазидных и петлевых диуретиков ослабевает (через 1–2 недели терапии). Препарат целесообразно принимать в утренние часы, во время максимального циркадного подъема уровня альдостерона. Ранее препарат назначали из расчета 2–3 мг/кг массы тела. Однако исследования последних лет показали недопустимость комбинации высоких доз Верошпирона (3 мг/кг массы) с ингибиторами АПФ. Было также установлено, что низкие дозы Верошпирона (0,5–1 мг/кг массы) способны модулировать нейрогормональный профиль. Применение малых доз Верошпирона в комбинации с ингибиторами АПФ предотвращает или уменьшает развитие фиброза и ремоделирования сердца [3, 4]. Побочными эффектами приема калийсберегающих диуретиков являются электролитный дисбаланс в виде гиперкалиемии, гипонатриемии, ацидоза, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы

(судороги, слабость), кожные аллергические реакции, гирсутизм, гинекомастия. Противопоказанием к назначению спиронолактона является хроническая почечная недостаточность.

Инотропные препараты в терапии ХСН

Действие инотропных препаратов направлено на улучшение сократительной способности сердца. Выделяют следующие группы инотропных препаратов: сердечные гликозиды и негликозидные инотропные препараты. К негликозидным инотропным препаратам относятся бета-1-адреномиметики (добутамин, доксаминол, ксамотерол, бупропамин, преналтерол, тазолол), бета-2-адреномиметики (пирбутерол), допаминергические средства (допамин, леводопа), ингибиторы фосфодиэстеразы (амринон, милринон, эноксимон, адибендан), сенситизатор кальция (левосимендан) [2–4]. В лечении декомпенсированной СН применяют короткие курсы внутривенного капельного введения добутамина и допамина с целью повышения сократимости миокарда и перераспределения артериолярного кровотока. Длительное применение этих препаратов недопустимо ввиду развития ряда негативных явлений: увеличивается выраженность ишемии миокарда, развивается метаболическое истощение миокарда, индуцируется апоптоз кардиомиоцитов, возможно возникновение аритмий. Бета-1-адреномиметик добутамин оказывает положительное инотропное действие на сердце, умеренно увеличивает частоту сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения (при этом системное артериальное давление имеет тенденцию к повышению), уменьшает давление наполнения желудочков сердца, увеличивает коронарный кровоток, улучшает снабжение миокарда кислородом. Увеличение сердечного выброса улучшает перфузию почек и по-



вышает экскрецию натрия и воды [3–4, 11]. Препарат применяют при сниженном почечном кровотоке и сердечном выбросе, умеренной артериальной гипотонии. Существует очень маленький диапазон доз между клинически эффективным и токсическим воздействием. Начальная доза составляет 2,5 мкг/кг/мин, затем возможно постепенное увеличение скорости перфузии до 5 мкг/кг/мин в изотоническом растворе или в 5%-ном растворе глюкозы при постоянном мониторинге артериального давления и электрокардиограммы [3, 4, 11].

Допамин – кардиотоническое средство, агонист допаминовых рецепторов – стимулирует альфа- и бета-адренорецепторы, усиливает выделение норадреналина в синаптическую щель, увеличивает силу сокращений сердца и сердечный выброс. Влияние препарата на частоту сердечных сокращений незначительно. Допамин способствует перераспределению общего сосудистого периферического сопротивления, вызывая дилатацию почечных и мезентериальных сосудов. Допамин применяется в случае декомпенсированной рефрактерной СН с целью увеличения сердечного выброса и диуреза, стабилизации уровня системного артериального давления. Инфузия допамина проводится с помощью дозатора в отделении реанимации под непрерывным мониторингом в дозе от 5 до 10 мкг/кг/мин в течение 24–48 часов. Действие препарата наступает через 5 минут, его пик – через 5–7 минут.

В последнее время для лечения декомпенсированной СН стал применяться левосимендан – сенсибилизатор кальция. Препарат повышает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} путем связывания с тропонином С миокарда в кальциево-зависимой фазе и благодаря этому увеличивает силу сердечных сокращений, не влияя на расслабление желудочков. Левосимендан воздействует на аденозинтрифосфат(АТФ)-чувствительные K^+ -каналы в гладких мышцах сосудов, вызывает рас-

слабление гладкой мускулатуры системных и коронарных артерий, улучшает перфузию миокарда. Препарат снижает как пред-, так и постнагрузку, приводит к дозозависимому увеличению минутного и ударного объемов крови, снижению давления в легочной капиллярной сети, среднего артериального давления и общего периферического сопротивления сосудов, не влияя при этом на диастолическую функцию. Следует подчеркнуть, что положительные эффекты достигаются без значительного увеличения потребления миокардом кислорода. Левосимендан начинает действовать очень быстро, имеет короткий период полураспада – около 1 часа; крайне важно, что гемодинамические эффекты сохраняются на протяжении как минимум 24 часов и могут наблюдаться вплоть до 9 дней после прекращения 6-часовой инфузии. Несмотря на то что левосимендан не является зарегистрированным препаратом для применения в детской кардиологии, в ряде кардиологических педиатрических центров накоплен положительный опыт его применения для устранения острой сердечной декомпенсации как у детей с врожденными пороками сердца в раннем послеоперационном периоде, так и для коррекции острой декомпенсации у пациентов с дилатационной КМП. Препарат вводится болюсно в дозе 12–24 мкг/кг в течение 10 минут, далее из расчета 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов. Возможна его комбинация с другими вазоактивными препаратами [12].

Препараты дигиталиса на протяжении более двухсот лет, после их первого применения английским врачом W. Whithering в 1785 г., занимали ведущее место в лечении СН. Длительное время сердечные гликозиды наряду с диуретиками были единственными средствами, используемыми для лечения СН. Только когда в конце 1980-х гг. были показаны новые аспекты патогенеза СН, что повлекло за собой внедрение в широкую клиническую практику новых препаратов для лечения ХСН, возникла активная дискуссия о целесообразности

включения сердечных гликозидов в терапию СН. В ходе проспективных исследований у взрослых пациентов было показано, что назначение дигоксина практически не влияет на продолжительность жизни и может приводить к развитию таких серьезных осложнений, как аритмии и инфаркт миокарда [13]. Гемодинамические эффекты дигоксина характеризуются повышением сердечного выброса, увеличением фракции выброса левого желудочка, снижением конечного диастолического давления в полости левого желудочка, повышением толерантности к физической нагрузке, увеличением натрийуреза. Нейрогуморальными эффектами действия дигоксина являются снижение уровня норадреналина плазмы, уменьшение активности периферической нервной системы, уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение тонуса блуждающего нерва, нормализация активности артериальных барорецепторов. Время введения и величина дозы насыщения зависят от состояния миокарда (выраженности кардиосклероза, вида аритмии), почек и печени (при олиго- и анурии сначала назначаются диуретики), электролитных нарушений (гипокалиемия, гиперкальциемия способствует побочным действиям, возникновению аритмии). Дигоксин до настоящего времени широко используется в лечении СН у детей; его доза и схема назначения зависят от причины развития ХСН. При лечении СН у детей с врожденными пороками сердца используют насыщающую дозу дигоксина (грудные дети – 40–50 мкг/кг, дети старше года – 30–40 мкг/кг), которая вводится в течение 2–3 дней, затем переходят на поддерживающую дозу. Учитывая, что глубокое поражение миокарда является фактором риска токсического воздействия дигоксина, у детей с заболеваниями миокарда (миокардит, дилатационная КМП) необходимо назначение более низких доз препарата, без стадии насыщения (грудным детям – 10–12 мкг/кг, детям старше года – 8–10 мкг/кг, подросткам с массой тела менее 55 кг – 0,125 мг

ведущая



в сутки, подросткам с массой более 55 кг – 0,25 мг в сутки). Непереносимость сердечных гликозидов может возникать при форсированной дигитализации, особенно в случае сниженного диуреза, гипогликемии, ацидоза, при наличии кардиосклероза. Симптомами токсического действия являются нарастание брадикардии, появление ускоренного атриовентрикулярного ритма, экстрасистолии, увеличение времени атриовентрикулярного проведения, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, тошнота, рвота, жидкий стул), нарушения со стороны нервной системы (бессонница, головокружение).

Ингибиторы АПФ в терапии ХСН

Самой современной теорией возникновения ХСН считается нейрогуморальная модель, согласно которой ведущая роль в реализации компенсаторных гемодинамических механизмов, функционирующих при СН, принадлежит гиперактивации локальных или тканевых нейрогормонов. В основном это симпатико-адреналовая система и ее эффекторы (адреналин и норадреналин), ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ее эффекторы (ангиотензин II (А II) и альдостерон), а также противодействующая им система натрийуретического фактора [3, 4]. Данная концепция смогла не только преодолеть и объяснить противоречия и недостатки, имевшиеся у кардиоренальной и кардиоциркуляторной моделей ХСН, но и послужила основанием для создания различных нейрогормональных модуляторов. С 1980-х гг. для лечения СН начали широко применяться ингибиторы АПФ [1–4, 14, 15], а с 1990-х гг. в клиническую практику вошли бета-адреноблокаторы [3, 16–20].

Ингибиторы АПФ являются мощными нейрогормональными модуляторами, которые тормозят активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокируют активность ангиотензина II, являющегося мощным вазоконстриктором, стимулятором пролиферации клеток, и, кроме того,

приводят к торможению симпатико-адреналовой системы по механизму обратной связи. Благодаря наличию в молекуле сульфгидрильной группы ингибиторы АПФ способны уменьшать объем левого желудочка [2]. Вазодилатирующий эффект ингибиторов АПФ связан с блокадой разрушения брадикинина. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования сердца, возникающие необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов. Ингибиторы АПФ стимулируют образование кининов, благодаря чему увеличивается поступление в кровь простагландинов I₂ и E₂, обладающих вазодилатирующим, натрийуретическим, кардио- и цитопротекторными свойствами, увеличивается выход расслабляющего фактора из клеток сосудистой стенки [14, 15]. Клинические эффекты ингибиторов АПФ начинают проявляться с 3–4-й недели лечения. Под действием этих препаратов возникает дилатация артериол, снижается общее периферическое сопротивление и артериальное давление, улучшается функция почек, увеличивается диурез, повышается кровоток в работающих мышцах и толерантность к физической нагрузке, уменьшается дилатация полостей сердца и выраженность систолической дисфункции миокарда, снижается частота сердечных сокращений, уменьшается электрическая нестабильность миокарда. Антипролиферативное действие ингибиторов АПФ заключается в обратном развитии гипертрофии миокарда. Оказывая действие на системную вазодилатацию, ингибиторы АПФ способствуют уменьшению пред- и постнагрузки [3, 14, 15]. Ингибиторы АПФ имеют два уровня действия: немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов, и отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных нейрогормонов. Органопротекторные свойства ингибиторов АПФ связаны с блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тканевом уровне.

Применение этих препаратов позволяет снизить дозы диуретиков, пролонгировать действие сердечных гликозидов. Побочные эффекты ингибиторов АПФ сводятся к гипотонии, гиперкалиемии, возможно развитие ангионевротического отека, кожных реакций, нейтропении, тромбоцитопении, кашля. Обладая уникальным спектром клинических и гемодинамических эффектов, ингибиторы АПФ стали средствами первой линии при лечении ХСН. Результаты крупных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований убедительно продемонстрировали, что применение ингибиторов АПФ при лечении ХСН у взрослых пациентов значительно снижает смертность, частоту госпитализаций, повышает качество жизни [14, 15]. Первым из ингибиторов АПФ был разработан каптоприл (Капотен). Именно этот препарат получил наибольшее применение при лечении ХСН в педиатрической практике. Показанием для назначения каптоприла является СН I–III стадии. Каптоприл снижает пост- и преднагрузку, способствует уменьшению застоя в малом круге кровообращения и возрастанию сердечного выброса. Эффективность действия препарата нарастает со временем, что позволяет снизить дозы мочегонных. Триггерный механизм действия препарата подразумевает воздействие на все нейрогуморальные звенья патогенеза ХСН. С целью профилактики гипотензивного эффекта каптоприла рекомендуемая начальная доза препарата составляет 0,2 мг/кг/24 часа, повышение дозы проводится 1 раз в неделю под контролем показателей артериального давления (степень снижения артериального давления не должна превышать 10% от первоначального уровня). Максимальная терапевтическая доза каптоприла составляет 1 мг/кг/24 часа [5]. По нашим данным, терапия СН с включением каптоприла по эффективности более чем в 3,7 раза превосходит стандартную терапию препаратами дигиталиса и мочегонными средствами [9]. У подростков (старше 12 лет) для



увеличения приверженности терапии может назначаться эналаприл 2 раза в сутки. Начальная доза составляет 0,05 мг/кг/24 часа в 2 приема, терапевтическая доза – 0,3 мг/кг/24 часа. Назначение ингибиторов АПФ требует постоянного контроля уровня креатинина и калия (2 раза в месяц), кроме того, необходимо обеспечить профилактику беременности у девушек фертильного возраста [5, 9].

После открытия механизма взаимодействия ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем комбинированный прием ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов в терапии ХСН получил прочную патофизиологическую основу. Так, повышение активности ангиотензина II через стимуляцию АТ₁-рецепторов приводит к усилению синтеза и высвобождению норадреналина из постсинаптических окончаний. В свою очередь, норадреналин через бета-адренорецепторы стимулирует выработку ренина. Таким образом, формируется порочный нейрогормональный круг, без разрыва которого невозможно успешное лечение ХСН.

Бета-адреноблокаторы в терапии ХСН

Бета-адреноблокаторы улучшают функцию сердца, снижают прямое токсическое воздействие норадреналина, уменьшают частоту сердечных сокращений, удлиняя при этом диастолу, обладают антиаритмическим эффектом, способны предотвращать ремоделирование и диастолическую дисфункцию левого желудочка. Было установлено, что бета-адреноблокаторы способны не только купировать симптомы, но и улучшать прогноз, продолжительность жизни при ишемической болезни сердца, предотвращать повторный инфаркт миокарда. В середине 1980-х гг. была доказана прямая связь риска смерти декомпенсированных больных с концентрацией норадреналина плазмы [16, 17]. По завершении крупных многоцентровых исследований была однозначно доказана целесообразность использования бета-адреноблокаторов

небиволола [3], бисопролола [18, 19], метопролола сукцината [20] и карведилола [21] в терапии ХСН ишемического и неишемического генеза у взрослых больных. Согласно рекомендациям Всероссийского общества кардиологов 2010 г., бета-адреноблокаторы показаны к использованию у всех пациентов со стабильным течением легкой, умеренной и тяжелой ХСН ишемической и неишемической природы, с низкой фракцией выброса, находящейся во II–IV функциональных классах по функциональной классификации ХСН Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (The New York Heart Association, NYHA) [3]. Убедительные данные об эффективности бета-адреноблокаторов в лечении ХСН у взрослых пациентов дали основание к использованию этой группы препаратов и в педиатрической практике. Первым бета-адреноблокатором, который стал применяться в педиатрии, был пропранолол. Препарат использовался в лечении детей с врожденными пороками сердца (лево-правый шунт), осложненными циркуляторной СН на фоне перегрузки сердечной мышцы объемом. Использование пропранолола позволило уменьшить частоту сердечных сокращений, снизить нейрогормональную активность, но ассоциировалось с уменьшением сократительной способности миокарда [22]. Негативное воздействие пропранолола на контрактильность сердца ограничивало возможности его использования у больных с дилатационной КМП. В дальнейшем в педиатрической практике стали применяться бета-адреноблокаторы II поколения, к которым были отнесены селективные адреноблокаторы, действующие преимущественно на бета-1-адренорецепторы. К ним относятся метопролола тартрат, метопролола сукцинат, бисопролол и небиволол [23, 24]. Был показан положительный эффект бета-адреноблокаторов II поколения, позволивший уменьшить функциональный класс ХСН и улучшить функцию желудочков у детей с дилатационной КМП [25]. Карведилол (Карведилол-Тева)

В отделении кардиологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии накоплен эмпирический опыт применения карведилола в лечении ХСН. Препарат назначался в дозе 0,3 мг/кг/сут в 2 приема. Отмечено улучшение систолической функции и снижение функционального класса ХСН.

относится к адреноблокаторам III поколения, он действует на бета-1-, бета-2- и альфа-1-адренорецепторы, полностью контролирует активность симпатико-адреналовой нервной системы. Препарат снижает преднагрузку на сердце, тормозит нейрогормональную вазоконстрикторную активацию, обладает длительным гипотензивным и антиангинальным действием, не имеет собственной симпатомиметической активности, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает антиоксидантными свойствами, что обеспечивает его максимальное кардиопротекторное действие [26, 27].

L.A. Bruns и соавт. обобщили многоцентровой опыт применения карведилола для лечения детей с СН, развившейся на фоне дилатационной КМП. После 3-месячной терапии карведилолом в дозе 0,8–1,5 мг/кг в 2 приема было достигнуто значительное увеличение фракции выброса с 32 до 41%, наблюдался переход пациентов в более благоприятный функциональный класс СН [28]. Учитывая особенности симпатико-адреналовой системы у новорожденных и детей первого года жизни в виде повышения активности симпатической нервной системы и высокой плотности бета-адренорецепторов, в исследовании S. Laer применялись максимально высокие дозы карведилола. Детям первого года жизни назначалась доза 3 мг/кг/сут, которая обеспечивала эффект, сопоставимый с эффектом применения 0,7 мг/кг/сут у взрослых пациентов. Было показано уве-



личение фракции выброса и снижение функционального класса СН [29]. В первом проспективном рандомизированном двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании, проведенном группой E. Azeka, была доказана эффективность карведилола для лечения СН у детей с дилатационной КМП, с крайне низкой фракцией выброса (менее 30%) и IV функциональным классом СН. Препарат назначался в дозе 0,2 мг/кг, через 2 месяца отмечена положительная динамика не только в виде повышения фракции выброса с 18 до 35%, но и улучшения функционального состояния, что позволило снять детей с листа ожидания на трансплантацию сердца [30].

Дозозависимый эффект действия карведилола изучался в крупном многоцентровом длительном исследовании (продолжительность более 5 лет), в которое был включен 161 ребенок из 26 центров. Была продемонстрирована одинаковая эффективность как низких (0,4 мг/кг/сут), так и высоких (0,8 мг/кг/сут) доз карведилола в отношении повышения сократительной способности миокарда и снижения функционального класса СН [31].

Было установлено, что карведилол положительно воздействует на систолическую функцию не только левого, но и правого желудочка. Системная дисфункция правого желудочка затрудняет лечение детей с врожденными пороками сердца (транспозицией магистральных артерий), перенесших атрисептостомию [32, 33]. N. Ishibashi и соавт. приводят наблюдения за перенесшим операцию Fontan пациентом 27 лет с корригированной транспозицией магистральных артерий, осложненную тяжелой СН. На фоне терапии карведилолом отмечена положительная динамика как систолической, так и диастолической функции, уменьшение функционального класса ХСН до I [33]. Установлена эффективность использования карведилола при лечении ХСН у детей с врожденным пороком сердца (единственным желудочком), перенесших операцию Fontan [34].

Большой интерес представляют данные о лечении карведилолом пациентов с антрациклиновой КМП, при этом положительный исход терапии обусловлен не только способностью препарата корректировать нейрогуморальные изменения, но и его антиоксидантными свойствами [35].

Новые возможности открывает использование карведилола в лечении систолической дисфункции у детей с миопатией Дюшена. В исследовании японских авторов было продемонстрировано, что низкие дозы карведилола позволяют предупреждать снижение систолической функции у больных с миопатией Дюшена [36].

Следует подчеркнуть, что, к сожалению, до настоящего времени в России не проводились многоцентровые исследования лечения ХСН у детей с применением бета-адреноблокаторов. Основными правилами при назначении бета-адреноблокаторов у детей являются следующие: до начала терапии пациенты должны находиться на лечении ингибиторами АПФ, препараты назначаются при достижении клинической стабилизации больного, лечение начинается с небольших доз (1/8 от максимальной разовой дозы), при условии хорошей переносимости доза препарата удваивается не ранее чем через 2 недели [5]. В отделении кардиологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии накоплен эмпирический опыт применения карведилола в лечении ХСН. Препарат назначался в дозе 0,3 мг/кг/сут в 2 приема. Отмечено улучшение систолической функции и снижение функционального класса ХСН. Сердечная декомпенсация тесно сопряжена с нарушением клеточной энергетики. При ишемическом повреждении, обусловленном ХСН, энергообеспечение клеток нарушается на трех основных этапах: на стадии синтеза АТФ, транспорта энергии от места продукции к эффекторным структурам клеток и утилизации энергии АТФ. Основной причиной нарушения синтеза АТФ является обусловленное дефицитом кислорода подавление окислительных процессов и разви-

вающиеся вторично повреждение структуры и ферментов митохондрий. Коррекция нарушения энергетических процессов в миокарде достигается назначением кардиотрофической терапии. С этой целью используются триметазидин (Предуктал), L-карнитин, цихром С, коэнзим Q₁₀ [5, 37].

Исследованиями последних лет установлена важная роль L-карнитина в процессе энергообеспечения клетки в организме в целом и кардиомиоцита в частности. Получены убедительные данные о том, что концентрация карнитина резко снижается в условиях ишемии и недостаточности кровообращения. Применение L-карнитина для лечения СН у взрослых больных с кардиомиопатиями с ХСН III-IV функционального класса увеличивало продолжительность жизни пациентов [38]. Показан благоприятный клинический эффект применения L-карнитина в комплексной терапии ХСН при кардиомиопатиях у детей [37].

Заключение

В России до настоящего времени не проводились многоцентровые рандомизированные исследования эффективности лекарственных препаратов для лечения ХСН и особенностей их фармакокинетики у детей. Все это крайне затрудняет современное патогенетически обоснованное лечение ХСН в педиатрической практике с учетом основных патогенетических моделей развития заболевания. Опыт применения современных подходов к лечению ХСН в ведущих детских кардиологических центрах, необходимость более широкого использования в лечении детей препаратов с нейрогуморальной активностью (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов) нашел отражение в методических рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, подготовленных экспертами Ассоциации детских кардиологов. Надеемся, что дальнейшие исследования в этом направлении позволят зарегистрировать многие новые препараты для лечения ХСН у детей. *