

## Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни сердца у больных с соматической патологией

МГМСУ, Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и СМП

Верткин А.Л., д.м.н., профессор

Скотников А.С., врач

Скворцова А.А., врач

Алкоголизм, хроническая алкогольная интоксикация и алкогольные висцеропатии объединены в одну группу «алкогольная болезнь» (МКБ X) и занимают, как и во многие предыдущие годы, 6-е место среди классов заболеваний, ставших причинами смерти населения Москвы [1]. Злоупотребление этанолом приводит к полиорганной недостаточности или, так называемой, алкогольной поливисцеропатии – комплексу соматических заболеваний, причиной которых является токсическое влияние алкоголя в условиях хронической алкогольной интоксикации. Способность алкоголя вызывать токсические изменения практически во всех органах и системах обусловлена его химическими свойствами, а также особенностями биотрансформации [2].

Наиболее частой алкогольобусловленной патологией внутренних органов являются заболевания печени. Они же формируют картину летальности в соматическом и наркологическом стационарах, являясь основной из соматически несовместимых с жизнью патологий. В то же время на основании данных Мосгорстата структура смертности населения от причин, связанных с употреблением алкоголя представлена далеко не одним лишь поражением печени (рис. 1).



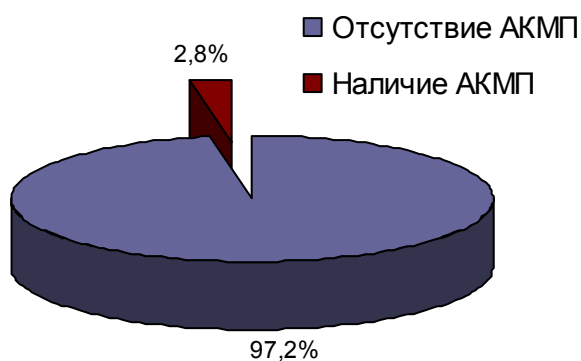
Рисунок 1. Основные причины смерти у больных с алкоголизмом

Однако длительное употребление алкоголя в больших количествах может вызвать также и поражение других органов. Основным вариантом алкогольного поражения сердечно-сосудистой системы является алкогольная кардиомиопатия [3].

В целом кардиомиопатия – это поражение миокарда некоронарогенной и невоспалительной природы. Кардиомиопатии подразделяются на первичные (идиопатические) без установленной причины и вторичные с известной этиологией.

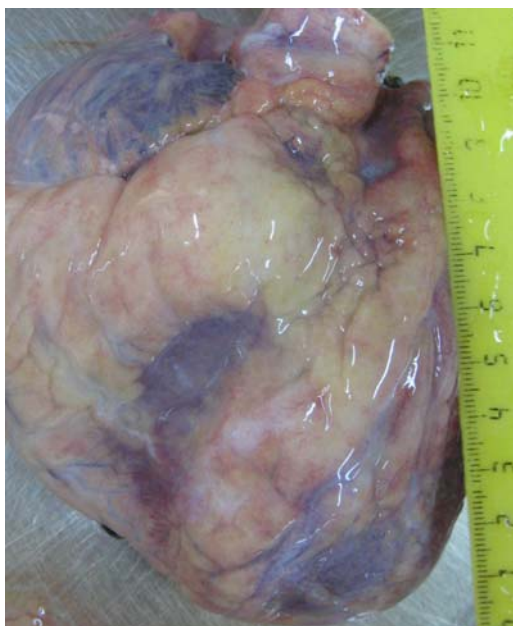
К первичным кардиомиопатиям относятся дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия (субаортальный стеноз), рестриктивная кардиомиопатия (эндомиокардиальный фиброз), аритмогенная дисплазия правого желудочка (болезнь Фонтана). Среди вторичных кардиомиопатий наиболее распространены алкогольная кардиомиопатия, тиреотоксическая кардиомиопатия и диабетическая кардиомиопатия. Актуальность этой проблемы подчеркивается высокой распространенностью алкогольной кардиомиопатии, которая по данным разных авторов выявляется от 2 до 36 % случаев [4].

По данным патологоанатомической службы одной из крупных многопрофильных клиник Москвы, за последние 5 лет среди больных умерших в стационаре алкогольная кардиомиопатия (АКМП) была посмертно диагностирована у 2,8% пациентов (рис. 2). При этом диагностика данной патологии сердца при жизни была выполнена в единичных случаях. (Верткин А.Л., Солдатенкова И.А., 2009)



**Рисунок 2.** Встречаемость алкогольной кардиомиопатии у пациентов с соматической патологией

Морфологическими критериями постановки диагноза АКМП являлись расширенные полости сердца при минимальной неравномерной гипертрофии миокарда. Также на секции обращает на себя внимание массивное субэпикардальное скопление жировой клетчатки, а миокард ввиду жировой дистрофии может приобретать желтоватый оттенок. Важно отметить, что коронарные артерии при АКМП, как правило, остаются интактными или имеют довольно умеренные атеросклеротические поражения (рис. 3).



**Рисунок 3.** Сердце при алкогольной кардиомиопатии

В западных странах алкогольная кардиомиопатия – самая частая из вторичных дилатационных кардиомиопатий. Отказ от алкоголя до появления тяжелой сердечной недостаточности может приостановить прогрессирование алкогольной кардиомиопатии или даже вызвать обратное ее развитие, в то время как для идиопатической формы дилатационной кардиомиопатии характерно неуклонно прогрессирующее течение. Если же сердечная недостаточность уже есть и особенно если больной продолжает употреблять алкоголь, прогноз неблагоприятный: 75% больных умирают в течение 3 лет [5].

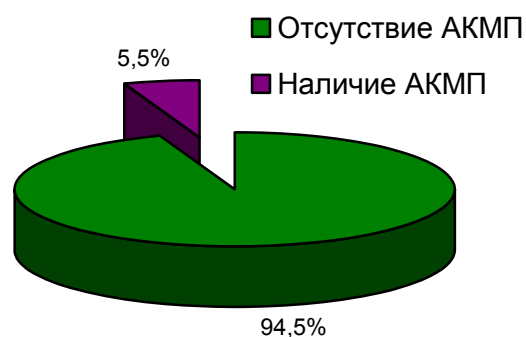
Патогенез алкогольной кардиомиопатии связан в первую очередь с биологическими свойствами этанола – его прямым токсическим действием на кардиомиоциты, а также влиянием его метаболита – ацетальдегида.

Безусловно, значение также сосудистых нарушений и связанных с ними гипоксии, повреждающего действия на миокард катехоламинов. Однако, этанол обычно оказывает токсическое действие не только на миокард, но и на скелетные мышцы, приводя к миопатии. Поэтому имеются и другие клинические варианты поражения сердца при алкоголизме – это предсердные и желудочковые аритмии. Они обычно возникают после более или менее продолжительного запоя. На первом месте по распространенности при алкоголизме стоит мерцательная аритмия, затем - трепетание предсердий и желудочковая экстрасистолия.

Значение алкогольной кардиомиопатии, как самостоятельного заболевания, известного более 150 лет, хотя длительное время неоправданно затушёвывалось гипотезами о роли авитаминоза В<sub>1</sub> и высоком содержании в алкоголе мышьяка и кобальта.

Несмотря на то, что алкогольное поражение сердца чётко описано и с 1996 года рассматривается ВОЗ в рамках вторичной токсической дилатационной кардиомиопатии, а в МКБ X пересмотра – выделена в отдельную нозологическую форму (I 42.6), существуют определённые трудности в практической постановке данного диагноза.

Более того, в последние годы по данным морфологических исследований участились случаи сочетания алкогольной кардиомиопатии с ИБС и сосудистой энцефалопатией [6], а также число больных употребляющих суррогаты этанола. Так, проанализировав 5404 протокола патологоанатомических вскрытий с 2003 по 2008 год, мы выявили, что ишемическая болезнь сердца привела к смерти 1132 человека. При этом у 62 (5,5%) из них имелась алкогольная кардиомиопатия (АКМП) (рис. 4), утяжеляющая течение основной кардиоваскулярной патологии (Верткин А.Л., Скворцова А.А., 2009).



**Рисунок 4.** Встречаемость алкогольной кардиомиопатии у пациентов с ИБС

Диагностика алкогольной кардиомиопатии сложна и должна включать в себя:

- расспрос (выявление кардиалгии, нарушений ритма, инспираторной одышки)
- сбор алкогольного анамнеза (более 10 лет употребления около 100 мл алкоголя ежедневно в пересчете на этанол)
- объективный осмотр (клинические маркеры избыточного потребления алкоголя, признаки сердечной недостаточности), лабораторные (АСТ, АЛТ,  $\gamma$ - ГГТ, IgA) и инструментальные методы (ЭКГ и ЭХО КГ) исследования.
- В спорных случаях для дифференциальной диагностики алкогольной дилатационной кардиомиопатии возможно проведение биопсии миокарда с определением содержания ацетальдегида (более 5 мг/кг) в субэндокардиальной жировой ткани [7].

Терапия алкогольной кардиомиопатии включает три наиболее важных направления:

- прекращение приёма алкоголя
- профилактика и лечение сердечной недостаточности
- коррекция метаболических нарушений [8]

Первое направление в силу очевидности не вызывает дискуссий, второе – преимущественно осуществляется по правилам ведения больных с миокардиальной слабостью в результате ишемической болезни сердца (ИБС), третье – представляет тему постоянного обсуждения. Стандартное лечение сердечной недостаточности при алкогольной кардиомиопатии мало отличается от лечения недостаточности кровообращения другой этиологии. Коррекция метаболических нарушений является патогенетически обоснованным методом лечения алкогольной кардиомиопатии как заболевания, развившегося именно вследствие патологических процессов в структуре кардиомиоцитов. Попытки коррекции этих нарушений ранее предпринимались неоднократно (витаминотерапия, преимущественно витамины группы В; рибоксин; АТФ), но достоверных данных, подтверждающих эффективность этой терапии, не получено [9].

Однако следует знать, что существует две принципиально различные формы данной коррекции, а именно:

- метаболическая терапия (лечение метаболитами)
- коррекция метаболизма (лечение ингибиторами или активаторами ферментов)

Корректоры метаболизма, не являясь субстратами биохимических реакций, угнетают гиперактивные ферменты или восстанавливают активность заблокированных ферментов. Поэтому нормализация гомеостаза осуществима относительно малыми дозами корректоров метаболизма, и такая терапия отличается высокой эффективностью.

Хорошо известно, что ишемия миокарда приводит к активизации перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, которые в свою очередь, оказывают повреждающее действие на кардиомиоцит [10].

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний зачастую основывается на «трех китах» - нейрогуморальной блокаде, гемодинамической поддержке и коррекции метаболизма, которая относится к вспомогательной терапии. Именно в качестве вспомогательной (адьювантной) терапии при кардиомиопатиях наиболее часто используются рибоксин, кокарбоксилаза, АТФ, панангин, триметазидин и милдронат.

Два последних препарата относятся к современной группе лекарственных средств, влияющих на парциальное окисление свободных жирных кислот – р-FOX ингибиторам.

Эффективность применения триметазида и милдроната в отношении перекисного окисления липидов, липидного состава крови, маркеров воспаления миокарда в настоящее время достаточно широко подтверждена рядом клинических исследований. Полученные исследователями данные говорят о том, что как милдронат, так и триметазидин достоверно снижают в крови продукты перекисного окисления липидов за счет активации защитных антиоксидантных ферментов [11].

Однако в чем же различия этих лекарственных средств? Дело в том, что все парциальные ингибиторы окисления жирных кислот частично ограничивают скорость окисления жирных кислот, но делают это по-разному.

p-FOX ингибиторы 1 поколения, к которым относятся карнитин, ранолазин и триметазидин тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий, а p-FOX ингибиторы 2 поколения (милдронат, этомоксир) действуют более радикально, ограничивая транспорт жирных кислот через мембраны. Но, как и всему на свете, каждому из препаратов обоих поколений свойственны свои достоинства и недостатки.

Рассмотрим их на примере триметазида и милдроната (табл. 1).

<b>Триметазидин</b>		<b>Милдронат («Фармстандарт», Россия)</b>	
<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
Тормозит окисление СЖК и активирует окисление глюкозы, таким образом снижает потребность миокарда в кислороде	Не задерживает накопление СЖК в митохондриях	Снижает расход кислорода во всем организме	Эффект от применения проявляется медленно
Не оказывает влияния на гемодинамику и может быть совмещен со стандартной антиангинальной терапией	При высоких концентрациях СЖК действие прекращается, поэтому его применение в критических ситуациях не улучшает состояние	За счет накопленных в клетках ферментов в период отмены препарата цитопротективное действие милдроната сохраняется существенно дольше, чем от других циторотекторов и не зависит от концентрации СЖК	

**Таблица 1.** Свойства p-FOX ингибиторов 1 и 2 поколений

На рисунке 5 подробно изображен механизм действия милдроната, который опосредованно через цепь биохимических реакций сводится непосредственно к уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и восстановлению функции кардиомиоцитов, что актуально и значимо в отношении профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и кардиомиопатий.



*Рисунок 5.* Механизм действия милдроната

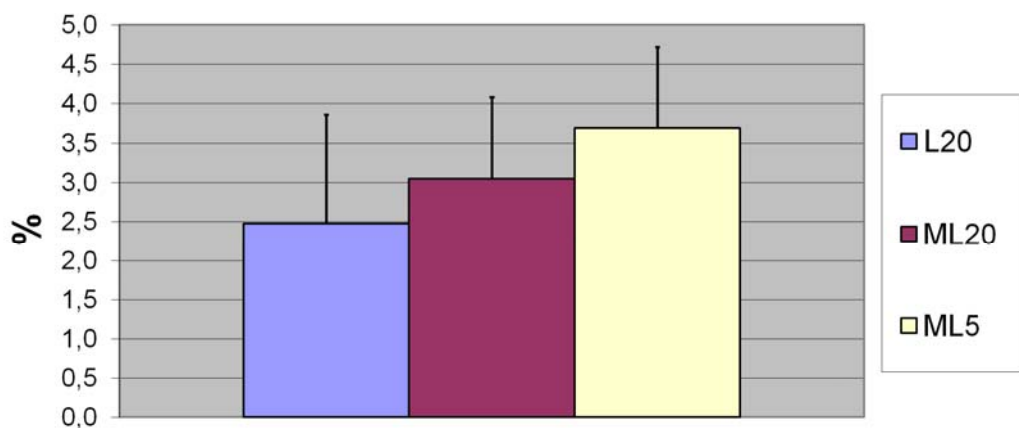
В течение последних 15-20 лет большое внимание уделяется так называемому периферическому синдрому в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Основными составляющими синдрома являются:

- Увеличение тонуса сосудов в различных органах, включая скелетную мускулатуру
- Снижение вазодилаторного объема скелетных мышц, что существенно влияет на толерантность к физической нагрузке
- Дисфункция эндотелия

Теоретические предположения о действии милдроната, экспериментальные данные о вазодилаторных свойствах милдроната и результаты немногих клинических исследований позволяют предполагать, что милдронат может воздействовать на тонус периферических сосудов, в частности в клинике ХСН [12].

Было доказано, что применение милдроната в комбинации с лизиноприлом способствует уменьшению систолической дисфункции миокарда (рис. 6).



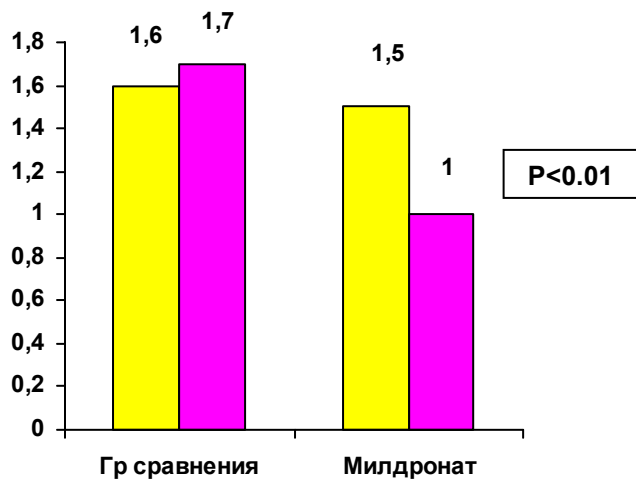
\* L20 – лизиноприл 20 мг/сутки

ML20 – лизиноприл 20 мг/сутки вместе с милдронатом – 1000 мг/сутки

ML5 – лизиноприл 5 мг/сутки вместе с милдронатом – 1000 мг/сутки

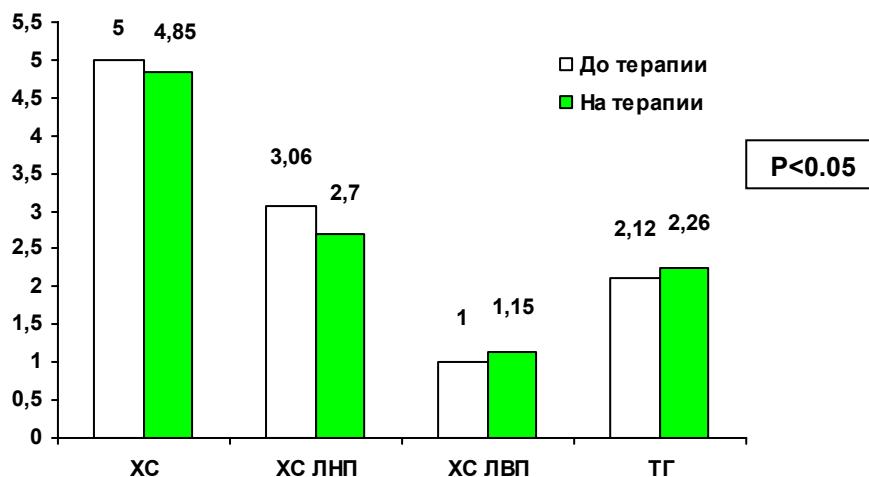
**Рисунок 6.** Динамика фракции выброса на фоне терапии милдронатом

Наряду с этим у пациентов в комплексной терапии основной кардиоваскулярной патологии принимающих милдронат по сравнению с пациентами принимающими тот или иной метаболический препарат сравнения отмечается более выраженный противовоспалительный эффект в сердечной мышце, а также положительная динамика показателей липидограммы (рис. 7 и рис. 8).



**Рисунок 7.** Динамика С-реактивного белка в исследуемых группах





**Рисунок 8.** Динамика липидограммы у пациентов, принимающих милдронат

Таким образом, было доказано, что милдронат при ХСН, в том числе обусловленной алкогольной кардиомиопатией, улучшает эффективность базовой терапии, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту ангинозных эпизодов, задерживает процесс ремоделирования и улучшает качество жизни [13].

Руководствуясь доказательной базой милдроната, можно выделить несколько основных областей его применения в клинике:

- стабильная и нестабильная стенокардия
- хроническая сердечная недостаточность
- нарушения мозгового кровообращения
- абстиненция и алкогольная интоксикация

Однако, несмотря на имеющиеся доводы в пользу применения метаболически-активных лекарственных препаратов, у пациентов с кардиомиопатией до сих пор не найдено единой схемы их лечения, которая позволила бы достичь значимого клинического успеха.

Поэтому, с целью усовершенствования профилактики и лечения некоронарогенных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с алкоголизмом, в настоящее время необходимо проведение дополнительных различных по значимости и доказательности клинических исследований с назначением метаболической терапии.

Таким образом, полученные в проведенных клинических исследованиях результаты, позволяют широко использовать «Милдронат» в составе комбинированной терапии неотложных состояний обусловленных приемом этанола с целью лечения алкогольных поражений сердца у больных с соматической патологией.

## Список литературы:

1. Зайратьянц О.В., Рыбакова М.Г. «Медико-демографические показатели: XX и начало XXI века», 2008
2. Ашмарин И.П. «Нейрохимия» // Учебник, Москва, 1996, стр. 415–423
3. Моисеев С.В. Поражения внутренних органов при алкогольной болезни // Врач № 9, 2004, С. 15-18.
4. Первова Ю.В. О механизмах действия алкоголя на организм человека // Вопросы питания №3 2004, С. 43-46.
5. Men T. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region // BMJ 2003; 327:964
6. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз // изд. ГЭОТАР, 2008
7. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Роль шаперонов в патогенезе сердечнососудистых заболеваний и кардиопротекции // Российские медицинские вести Том 13, №1, 2008
8. Zipes D., Braunwald E. et al. Braunwald's Heart Disease, 7e, 2005.
9. Ivashkin V.T. Specific Characteristics of the Clinical Course of Alcoholic Cardiomyopathy Differentiated from Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // Russian American Medical association Journal, 2005
10. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология том 40, №7, 2000, с. 48-61
11. Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных со стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // Российский кардиологический журнал №3, 2005
12. Карпов Р.С, Кошельская О.А, Врублевский А.В. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология, № 6, 2000 стр. 69-74.
13. Дзерве В. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью // Украинский кардиологический журнал № 6, 2005 год