

Постинфарктное ремоделирование сердца: патогенез и подходы к оптимизации терапии

А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда, дилатация левого желудочка, дисфункция, сердечная недостаточность, профилактика, лечение

Совершенствование кардиологической помощи в конце прошлого века привело к снижению госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Вместе с тем структурно-функциональные и метаболические перестройки миокарда зачастую ведут к увеличению его полости и изменению геометрии сокращения, развитию после выписки из стационара хронической сердечной недостаточности, что и определяет отдаленный прогноз после перенесенного ОИМ.

При развитии острого инфаркта миокарда с зубцом Q в результате повреждения мышцы сердца происходит ремоделирование сердца, преимущественно его левого желудочка (ЛЖ). В настоящее время это доказано как в экспериментальной модели на животных, так и у человека [1–4]. С клинической точки зрения процесс ремоделирования сердца имеет динамический характер, начинающийся в ранние сроки ОИМ с растяжения (*expansion*) зоны дилатацией полости ЛЖ, формированием гипертрофии непораженных участков [5].

То, что процесс постинфарктного ремоделирования сердца стал объектом пристального внимания как экспериментаторов, так и клиницистов, обусловлено несколькими важными факторами. Во-первых, данный феномен может быть выявлен с помощью современных методов визуализации миокарда, включающих эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию. Во-вторых, определение объемов сердца (конечно-диастолического и, главным образом, конечно-систолического) после перенесенного ОИМ служит важным прогностическим фактором развития сердечной недостаточности и повторных коронарных катастроф, включая внезапную смерть [6]. В-третьих, оценка постинфарктного ремоделирования сердца позволяет продемонстрировать позитивное функциональное и клиническое значение различных терапевтических вмешательств [7].

Первоначальные знания о механизме формирования феномена базировались, в основном, на механических детерминантах ремоделирования ЛЖ – месте поражения и его обширности, общей массе некротизированного миокарда, изменении утолщения стенки и геометрии полости ЛЖ при его сокращении и т. д. В настоящее время все большее значение приобретают другие, новые механизмы, связанные с активизацией процессов раннего ремоделирования полости ЛЖ, имеющие значение в определении тяжести течения ОИМ и его прогноза. К ним относятся активация локального и системного воспалительного ответа, тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и нарушения внутримиекардиального сокращения. В активации процессов ремоделирования ЛЖ играют роль не только миекардиальные факторы, но и состояние микроциркуляторного русла, интерстиция. Сегодня мы уже знаем, что восстановление адекватного кровотока по эпикардиальным артериям сердца не всегда приводит к эффективной тканевой перфузии миокарда [8, 9] вследствие развития феномена «невосстановленного кровотока» (*no-reflow phenomenon*). Важнейшим клиническим следствием этого феномена является развитие постинфарктной дилатации полости ЛЖ. В клинической практике его обнаружение стало возможным благодаря внедрению метода контрастной эхокардиографии при ОИМ. С указанных позиций становится очевидным, что для оптимизации процессов (раннего) ремоделирования ЛЖ весьма актуальны новые подходы к лечению ОИМ, заключающиеся не только в раннем назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (или их комбинации), но и метаболически активных агентов, улучшающих внутриклеточные энергетические процессы, обладающих положительным влиянием на ионные каналы мембран кардиомиоцитов, оптимизирующих функцию эндотелия.

Что лежит в основе развития процесса постинфарктного ремоделирования?

Полость ЛЖ теряет свою эллипсоидную форму за счет гибели кардиомиоцитов и замещения погибших клеток соединительной тканью, перераспределения объемной нагрузки на неповрежденный миокард. Некроз части миокарда приводит к нарушению сегментарной сократимости и истончению стенки ЛЖ в зоне поражения. В изменении сегментарной сократимости участвует и компенсаторная, индуцированная катехоламинами, гиперфункция в зоне неповрежденного миокарда. Следует учитывать и изменения в фенотипе, вызванные экспрессией фетальных генов в ответ на патологический стимул [10]. Это ведет к быстрому росту кардиомиоцитов и развитию гипертрофии миокарда. Вместе с тем данный тип гипертрофии не позволяет в полной мере обеспечить потребность миокарда взрослого человека (ввиду другого типа протеинов), что ведет к развитию дисфункции миокарда ЛЖ. Другим результатом измененной экспрессии генов являются отложения коллагена, вызывающие появление диффузного интерстициального фиброза (кроме формирования очагового репаративного склероза в зоне некроза), периваскулярного фиброза [11]. В дальнейшем за счет гипертрофии миоцитов, изменения архитектоники миокарда, интерстициального фиброза и неоваскуляризации пораженной зоны продолжается процесс ремоделирования ЛЖ. Периваскулярный фиброз вызывает нарушения податливости стенки венечных артерий и снижает коронарный резерв, что может усугублять ишемию миокарда. При этом в ремоделируемом миокарде наблюдается относительное снижение числа сосудов на единицу массы миокарда, затрудняющее адекватное обеспечение тканей кислородом и питательными субстратами, вызывающее дальнейшее увеличение числа погибающих клеток. Гипертрофия кардиомиоцитов также характеризуется снижением плотности митохондрий и, как следствие, сопровождается энергетическим дефицитом, дисфункцией миокарда. Другая сторона экспрессии фетальных генов при ремоделировании миокарда – появление медленных изоформ миозина, приводящих к замедлению процесса сокращения и развитию сократительной дисфункции миокарда [12]. При этом активация процессов разрушения внеклеточного матрикса сердца вследствие стимуляции металлопротеиназ и макрофагальной NO-синтазы [13] приводит к деградации коллагена, что снижает механическую прочность участков миокарда, облегчает их истончение и

растяжение в ответ на повышение внутрисердечного давления.

В первые две недели ОИМ в изменении геометрии полости ЛЖ преобладает процесс дилатации, но в последующем на первый план выходит компенсаторная гипертрофия неповрежденного миокарда. Однако при обширном поражении миокарда дилатация полости ЛЖ наблюдается в течение более длительного времени – от 3 до 6–18 мес [4, 14]. Выделяют ранний и поздний периоды постинфарктного ремоделирования сердца. Период раннего ремоделирования регистрируют в первые 24–72 ч, до 7–14 сут от начала инфаркта миокарда. Процессы ремоделирования в первые трое суток заболевания зависят от величины поражения миокарда, уровня поражения коронарного русла, проходимости инфарктзависимой венечной артерии, состояния тканевой перфузии, наличия жизнеспособных тканей в зоне некроза [15–19]. В ранней фазе ОИМ увеличение полости ЛЖ в условиях развивающегося повреждения и гиперкатехоламинемии зачастую носит компенсаторный характер и способствует поддержанию сердечного выброса. «Экспансия» зоны некроза вызывает деформацию (растяжение и истончение) зоны некроза и удаленных от очага некроза участков миокарда, нарушения сегментарной сократимости, а также дальнейшее увеличение дилатации полости ЛЖ. Такое изменение геометрии ЛЖ приводит к активации механизма Франка–Старлинга и способно стимулировать сократимость жизнеспособного миокарда. В результате указанных сдвигов появляется гиперкинез в неповрежденных участках и временная компенсация гемодинамики.

В более поздние сроки (7–14 суток) имеют значение наличие и обширность зон резидуальной ишемии и «оглушения» миокарда, выраженность воспалительной реакции в ответ на развитие ОИМ, степень активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, процесса апоптоза кардиомиоцитов [17–19].

При позднем постинфарктном ремоделировании (до 3–6 мес) сохраняют свое значение резидуальная (остаточная) ишемия миокарда, активация механизмов программированной смерти клетки (апоптоза), а также активность миокардиального фактора роста, выраженность ангиогенеза [20]. При позднем постинфарктном ремоделировании ЛЖ наблюдается, в основном, гипертрофия миокарда ЛЖ, однако возможно и дальнейшее прогрессирование дилатации полости ЛЖ и сегментарных нарушений.

Одним из важных факторов, влияющих на активизацию процессов ремоделирования, является тканевая перфузия миокарда [15–17]. Уровень

окклюзии венечной артерии, тип коронарного кровообращения в большей мере определяют размер зоны некроза и предполагают возможность развития более или менее выраженного ремоделирования ЛЖ. Важным фактором, влияющим на перфузию пораженного миокарда и определяющим окончательный размер очага некроза, является наличие коллатерального кровообращения – тока крови по закрытым в норме сосудам из бассейна другой непораженной венечной артерии. При этом передняя локализация ОИМ наиболее часто приводит к развитию дилатации полости ЛЖ, дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности [21–23]. Стойкое повышение уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида также является достоверным предиктором развития постинфарктной дилатации полости и дисфункции миокарда ЛЖ [24, 25].

Большое значение в формировании очага некроза и выраженности ремоделирования ЛЖ имеет степень активации симпатoadреналовой системы. Повышение концентрации циркулирующих катехоламинов и продуктов их неполного окисления, возникающее при эмоционально-болевым стрессе вследствие ишемии миокарда [26–28], оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты и ведет к нарушению функции мембран кардиомиоцитов, увеличению высвобождения ферментов из миокарда, увеличению зоны некроза [28]. Следует учитывать и значение гемодинамической перегрузки миокарда при его катехоламиновой стимуляции, приводящей к энергетическому истощению кардиомиоцитов.

Вместе с повышением симпатoadреналовой активности происходит активация PAC, ведущая к повышению выработки некоторых цитокинов (P, L, E-селектинов, интерлейкинов-6 и 8, фактора некроза опухоли α), эндотелина-1, активации миграции макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, высвобождению ингибитора тканевого активатора плазминогена, нарушению биодоступности оксида азота, инициации процессов апоптоза [29]. Дальнейшая стимуляция PAC вызывает нарушения архитектоники клеток, гипертрофию и гиперплазию мышечных клеток кровеносных сосудов, вызывает увеличение удельного веса внеклеточного коллагенового матрикса. Один из компонентов PAC – ангиотензин II – обладает прямым влиянием на аденилатциклазу, фосфолипазу C, кальциевые каналы мембран кардиомиоцитов [30]. Эти воздействия обуславливают многообразие его клеточных эффектов (развитие гипертрофии и гиперплазии стенки сосудов, нарушения синтеза белков и ДНК, возникновение процесса апоптоза, увеличение цитокинной активности, развитие фиб-

роза и нарушения структуры коллагена), ведущих к ремоделированию сердца и сосудов [31–33].

В 1986 г. V. Dzau выдвинул предположение о наличии двух компонентов PAC: быстродействующей составляющей – циркулирующее звено PAC и составляющей PAC замедленного действия – тканевое звено [34]. Циркулирующее звено PAC осуществляет быстрый ответ при поддержании сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза, а тканевое звено PAC – медленное регулирующее и модулирующее действие на структуру и функцию органа, влияя на синтез клеток и внутриклеточные процессы. При использовании иммуногистохимического метода было определено местонахождение локальных PAC, зарегистрирована экспрессия гена ренина и ангиотензина в миокарде. Именно ангиотензин II, вырабатываемый в тканевой PAC, принимает самое непосредственное участие в процессах гипертрофии и гиперплазии – стимулирует рост фибробластов, синтез коллагена, продукцию цитокинов, изменения генетического ответа клетки, ведущего к активации апоптоза [35–37].

Обнаружено, что влияние на динамику формирования некротического очага и последующей дилатации полости ЛЖ оказывает воспалительная реакция организма, сопутствующая процессу развития ишемии-реперфузии и некроза миокарда. Воспалительный ответ при возникновении некроза необходим для замещения погибших кардиомиоцитов соединительной тканью, а также для активации локального ангиогенеза [38]. Противоположным эффектом воспалительного ответа является его кардиоповреждающее действие. Такая реакция может усугублять ишемическое и реперфузионное повреждение и способствовать распространению зоны некроза [39, 40]. Вследствие активации плазменной системы комплемента и образования факторов хемотаксиса в условиях ишемии, нейтрофильные гранулоциты через 1,5–6 часов накапливаются в поврежденной зоне [40]. Вместе с тем выраженная активация нейтрофилов при ОИМ вызывает неблагоприятные эффекты, усугубляя повреждение сердца и трансформацию обратимых нарушений в необратимые [41]. Одним из активаторов миграции нейтрофилов из микрососудов в реперфузируемую зону сердца являются продукты липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, высвобождение которых повышается при активации фосфолипаз во время ишемии и реперфузии. Одновременно с этим в самих нейтрофилах наблюдается стимуляция процесса выработки хемотаксических веществ эйкозаноидной природы [42], в частности лейкотриена B_4 , что, в свою очередь, может усиливать

аккумуляцию лейкоцитов и их патологическое воздействие на миокард [40].

В эксперименте было доказано прямое повреждающее действие на миокард другого маркера системного воспалительного процесса – С-реактивного белка (СРБ), а в клинике обнаружена связь с прогнозом заболевания [43, 44]. С-реактивный белок активирует систему комплемента, а конечным продуктом этого является комплекс, атакующий мембрану кардиомиоцитов и вызывающий нарушение ее функции и гибель клеток [45]. Ряд исследователей отмечает связь постинфарктного ремоделирования и развития дисфункции ЛЖ с уровнем провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1в, 6 и 8, фактора некроза опухоли β [46].

Профилактика дилатации полости левого желудочка при остром инфаркте миокарда

Реваскуляризация миокарда (тромболитическая терапия и первичная ангиопластика, стентирование)

Как уже отмечалось, первым и решающим фактором, влияющим на ремоделирование ЛЖ при ОИМ, является ранняя и адекватная реканализация инфарктзависимой венечной артерии, а также длительное удержание ее проходимости с хорошим тканевым кровотоком [15–17]. Для достижения этой цели используют фибринолитическую терапию, urgentную коронарную ангиопластику, стентирование венечных артерий, адьювантную терапию, антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты [47].

При проведении фибринолитической терапии адекватная реканализация инфарктзависимой венечной артерии, сопровождающаяся хорошим тканевым кровотоком (TIMI-3), отмечается в 34–50 % [48]. Комбинированная терапия фибринолитическим агентом и антикоагулянтом или антитромбоцитарным препаратом повышает этот показатель до 70–80 %, ведет к ограничению зоны некроза, увеличению зоны жизнеспособного миокарда и препятствует развитию дилатации и дисфункции ЛЖ [49, 50], уменьшает дилатацию полости ЛЖ и проведение в ранние сроки ОИМ urgentной коронарной ангиопластики (стентирования) [51, 52].

Бета-адреноблокаторы

Норадреналин участвует в активации процессов ремоделирования после перенесенного ОИМ посредством индукции фетальных генов, стимуляции роста кардиомиоцитов, увеличения синте-

за ДНК и белка в фибробластах сердца, снижения активности регулируемых кальцием генов, экспрессии факторов некроза опухоли, апоптоза [11]. Теоретически β-блокаторы должны предупреждать ремоделирование ЛЖ вследствие уменьшения неблагоприятных эффектов норадреналина, снижения энергетических потребностей миокарда, ограничения размеров очага некроза, предупреждения образования свободных радикалов кислорода и активации процесса апоптоза кардиомиоцитов [53]. Подтверждением этому может быть высокая эффективность применения β-адреноблокаторов при ОИМ в исследованиях MIAMI, ISIS-1, ISIS-4, TIMI-II, BHAT, ограничение величины повреждения миокарда при их клиническом применении и в эксперименте [54–57]. Мета-анализ 82 исследований по применению различных β-адреноблокаторов показал снижение риска смерти на 23 % [58]. По данным российских исследователей, неселективный β-блокатор пропранолол замедляет дилатацию полости ЛЖ и снижение фракции выброса даже в большей степени, чем каптоприл и антагонист кальция амлодипин [59]. В одном из последних масштабных международных исследований было показано, что у больных с ОИМ с асимптомной дисфункцией ЛЖ использование неселективного β-блокатора со свойствами вазодилатора и антиоксиданта карведилола (исследование CAPRICORN) снижало летальность на 23 % [60]. Ранее была обнаружена способность карведилола уменьшать ремоделирование ЛЖ у больных с хронической сердечной недостаточностью [61].

При наличии клинических симптомов хронической сердечной недостаточности такой эффект был получен не только при использовании карведилола, но и биспролола, метопролола [62–64]. Данный клинический эффект препаратов в определенной степени мог быть обусловлен и их способностью влиять на процессы ремоделирования [65]. Вместе с тем многие авторы считают целесообразным комбинировать β-адреноблокаторы с ингибиторами АПФ, поскольку это позволяет воздействовать на многие патогенетические механизмы постинфарктного ремоделирования одновременно [66, 67].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

При ОИМ регистрируется активация тканевой РАС, сопровождающаяся экспрессией тканевого АПФ [68], РНК ангиотензиногена [69] и рецепторов для ангиотензина [70]. Участие ангиотензина II в процессах постинфарктного ремоделирования опосредовано через увеличение синтеза белка в кардиомиоцитах, ДНК в фибробластах сердца, ак-

тивации выработки альдостерона и стимуляции процессов апоптоза. Примечательно, что снижение активности РАС при использовании ингибиторов АПФ способно уменьшать выраженность процессов ремоделирования после ОИМ [71], причем данный эффект не связан со снижением уровня артериального давления. Кроме того, защитное действие ингибиторов АПФ может быть опосредовано и через увеличение в крови концентрации брадикинина, индуцирующего продукцию эндотелием оксида азота [72]. У периндоприла обнаружена способность вызывать у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) экспрессию гена эндотелиальной NO-синтазы, позволяющая повысить продукцию эндотелием оксида азота и уменьшить дисфункцию эндотелия [73].

В многочисленных клинических исследованиях, проведенных в 90-е годы прошлого века (ISIS-4, SAVE, GISSI-3, AIRE, TRACE, SOLVD, SMILE), доказана способность ингибиторов АПФ улучшать прогноз после ОИМ, который в значительной степени был обусловлен уменьшением постинфарктного ремоделирования [74, 75]. Исследования различались по испытываемому препарату, времени его назначения после перенесенного ОИМ, длительности использования, контингенту обследованных больных. Так, в исследовании CONSENSUS II, в котором в первые часы ОИМ применяли эналаприл внутривенно [76], наблюдали выраженное снижение уровня артериального давления и повышение летальности в первые сутки заболевания. Такие результаты привели к тому, что с целью профилактики гипотензии и вторичной гипоперфузии миокарда ингибиторы АПФ внутривенно больше не вводили, а таблетированные формы препаратов первоначально назначали в небольших дозах и в более поздние сроки от начала заболевания. Отсутствие эффективности каптоприла в китайском исследовании CCS-1 [77], проведенном у больных с подозрением на ОИМ, по-видимому, было обусловлено включением больных с низким риском осложнений (ОИМ без подъема сегмента ST) и частым развитием гипотензии в начале лечения. Поэтому во многих исследованиях, в которых ингибиторы АПФ использовали уже на фоне нарушенной функции ЛЖ, лечение начинали в более поздние сроки – на 3-и, 10-е или даже 16-е сутки ОИМ. Во всех таких исследованиях (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD) длительное применение ингибиторов АПФ позволило существенно снизить летальность (до 20 %) и развитие тяжелой сердечной недостаточности (до 36 %). При раннем назначении ингибиторов АПФ (в первые 24–36 ч), независимо от наличия дисфункции ЛЖ (исследования ISIS-4, GISSI-3), также отмечено снижение летальности уже в пер-

вую неделю от начала лечения [78, 79], хотя и менее выраженное. Следует отметить, что через год летальность в группах не различалась (лечение ингибиторами АПФ проводили короткими курсами), что служит доказательством необходимости длительного применения препаратов (на протяжении нескольких лет или пожизненно).

Что важно для понимания клинических аспектов использования ингибиторов АПФ при ОИМ? Во-первых, на сегодняшний день отсутствуют сравнительные исследования по эффективности ингибиторов АПФ, что в определенной степени затрудняет выбор врача. Во-вторых, врача интересует переносимость и безопасность раннего назначения препарата у больных с ОИМ с нестабильной гемодинамикой и у пациентов старших возрастных групп. В-третьих, удобство в применении ингибиторов АПФ имеет значение для готовности больного принимать лекарство длительное время после выписки из стационара и в адекватной дозе. В этой связи следует отметить следующее. Выбор врачом короткодействующего каптоприла обусловлен опасением развития длительной гипотензии и ухудшения коронарной перфузии при раннем назначении препаратов второй и третьей генерации. Вместе с тем стратегия назначения первоначально небольших доз лекарств уже с первых суток ОИМ показала безопасность применения ингибиторов АПФ, действующих длительно [80, 81]. С другой стороны, использование периндоприла, обладающего липофильностью и высокой тканевой специфичностью, характеризуется даже более благоприятным гемодинамическим профилем и лучшей переносимостью по сравнению с каптоприлом [82]. При предварительной оценке риска развития гипотензивной реакции, либо ухудшения функции почек на фоне приема ингибиторов АПФ важно учитывать возраст больного, поскольку у пожилых этот риск выше. Данные небольших пилотных исследований свидетельствуют о хорошей переносимости периндоприла больными старших возрастных групп. Окончательно судить об этом можно будет после проведения исследования PREAMI (Perindopril and Remodeling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction), результат которого позволит уточнить вопросы переносимости периндоприла у больных с ОИМ старше 65 лет, без дисфункции ЛЖ. И, конечно, приверженность больных к ранее назначенной терапии (с учетом необходимости долговременного периода приема ингибиторов АПФ) существенно выше при назначении препаратов с длительным периодом полувыведения, позволяющим ограничивать прием до одного раза в сутки. Этому требованию в полной мере отвечает периндоприл. Кроме того,

в исследовании PROGRESS [83] была доказана способность препарата улучшать мозговой кровоток и снижать риск инсульта (важно для больных с сопутствующей цереброваскулярной патологией), а в другом завершеном, но не опубликованном, исследовании EUROPA [84] будет выяснена эффективность периндоприла при его длительном применении (до 3–4 лет) у больных с ИБС без сердечной недостаточности, в том числе после перенесенного ОИМ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа

Другим возможным подходом к профилактике ранней дилатации полости ЛЖ и ремоделирования сердца после ОИМ может быть использование блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА II) [85, 86], действие которых не зависит от пути превращения ангиотензина II.

В ряде небольших исследователей сделаны попытки экспериментальной оценки эффективности БРА II при ОИМ [87–89], в которых отмечено сопоставимое с ингибиторами АПФ действие. Клиническим подтверждением данного положения могут служить результаты недавно законченного исследования OPTIMAAL (The Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan), в котором у 5477 пациентов с ОИМ старше 50 лет сравнивали эффективность лозартана и каптоприла. В нем не отмечено преимуществ БРА перед ингибиторами АПФ [90]. После окончания этого исследования стало ясно, что предположение о преимуществе селективной блокады рецепторов 1-го типа ангиотензина II по сравнению с традиционной блокадой АПФ (также исследование ELITE II, Val-HeFT) пока не подтвердилось [91]. В настоящее время продолжается другое многоцентровое исследование VALIANT (Valsartan In acute myocardial infarction), в котором у 14500 больных высокого риска после перенесенного ОИМ применяются валсартан, каптоприл и их комбинация. С теоретической точки зрения сегодня обсуждаются вопросы адекватной дозировки БРА II, целесообразности их комбинации с ингибиторами АПФ и возможности эффективного самостоятельного использования при непереносимости ингибиторов АПФ [92].

Блокаторы альдостерона, рецепторы эндотелина-1, антагонисты цитокинов

Значение альдостерона в постинфарктном ремоделировании сердца обусловлено, главным образом, его высокой активностью в отношении развития фиброза миокарда [93]. Хотя назначение ингибиторов АПФ способствует снижению

уровня альдостерона, при их длительном применении у больных с сердечной недостаточностью он вновь возрастает [94]. Этому может препятствовать сочетанное применение ингибитора АПФ и блокатора рецепторов альдостерона спиронолактона. Так, в недавно завершившемся исследовании RALES было отмечено снижение летальности у больных с хронической сердечной недостаточностью даже при использовании небольших доз спиронолактона на фоне адекватной терапии ингибиторами АПФ [95]. В настоящее время у больных после ОИМ (исследование EPHEBUS) закончено изучение эффективности препарата нового поколения – эплеренона – результаты которого будут опубликованы в марте 2003 года.

В связи с тем, что при ремоделировании сердца обнаружено увеличение содержания эндотелина-1 и рецепторов к нему, приводящее к возрастанию синтеза коллагена фибробластами [96], были проведены экспериментальные работы по изучению эффективности блокады рецепторов эндотелина [97]. В них отмечен позитивный эффект на процессы ремоделирования и увеличение выживания после ОИМ. Вместе с тем назначение блокатора рецепторов эндотелина (А и В) тезосентана при острой сердечной недостаточности (исследование RITZ-1) не сопровождалось улучшением клинических симптомов [98], тогда как в другом исследовании (RITZ-2) обнаружен небольшой положительный эффект препарата (доклад Torre-Amione G. на 50-й годовой научной сессии Американского колледжа кардиологов, Орландо, 2001).

Увеличение уровня в крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6) при сердечной недостаточности коррелирует с ухудшением прогноза [99]. Один из механизмов реализации их негативного действия – активация процессов ремоделирования [100]. С теоретической точки зрения, воздействие на приведенные выше механизмы должно было дать положительные результаты, на что указывали небольшие клинические исследования. Однако при проведении большого исследования по применению антагониста фактора некроза опухоли α этанерсепта надежды не оправдались, и оно было преждевременно прекращено весной 2001 года.

Стратегия терапии

Несмотря на современные рекомендации по включению в комплексную терапию сердечной недостаточности ингибиторов АПФ, диуретиков, β -адреноблокаторов, летальность при этом состоянии остается высокой. Поэтому приобретает зна-

чение тактика, направленная на предотвращение ее развития и прогрессирования. В основе такого подхода лежит понимание патофизиологических механизмов формирования сердечной недостаточности после перенесенного ОИМ и разработка новых методов профилактики процессов патологического ремоделирования. Кроме уже описанных выше рекомендованных методов лечения, практическое значение сохраняет совместное с ингибиторами АПФ назначение нитратов в ранние сроки заболевания (имеется небольшое число публикаций), при фибринолитической терапии и интервенционных вмешательствах – замена нефракционированного гепарина на низкомолекулярный, назначение блокаторов гликопротеиновых рецепторов (улучшение тканевой перфузии), раннее применение статинов, метаболически активных агентов (триметазидин, кверцетин). В этом направлении продолжают множественные экспериментальные и клинические исследования последнего десятилетия. Ведь при уже сформировавшемся синдроме хронической сердечной недостаточности процессы структурно-функциональной перестройки в основном закончены. Поэтому крайне важным является индивидуальный подбор наиболее оптимальных режимов терапии больных, перенесших ОИМ. Несомненно, что для успешного выполнения такой задачи необходимо правильно определить риск развития ранней дилатации полости ЛЖ, назначить своевременную и патогенетически обоснованную терапию, которая выполнялась бы не только в стационаре, но и длительно после выписки из больницы. Такой подход нуждается в реализации совместных усилий стационарного и поликлинического звеньев здравоохранения, желая больных выполнять рекомендации и готовности общества нести моральную и материальную ответственность.

Литература

- McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.C. et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion // *Circulation*. – 1988. – Vol. 74. – P. 693-702.
- Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction, experimental observations and clinical implications // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161-1172.
- Gaudron P., Eilles C., Ertl G. et al. Compensatory and non-compensatory left ventricular dilatation after myocardial infarction: Time course and hemodynamic consequences at rest and during exercise // *Amer. Heart J.* – 1992. – Vol. 123. – P. 377-385.
- Erlebacher J.A., Weiss J.L., Eaton L.W. et al. Late effects of infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study // *Amer. J. Cardiology*. – 1982. – Vol. 49. – P. 345-354.
- Visser C.A., Delemarre B.J., Peels K. Left ventricular remodeling following anterior wall myocardial infarction // *Amer. J. Cardiology*. – 1992. – Vol. 6. – P. 127-133.
- White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75. – P. 44-51.
- Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82. – P. 1161-1172.
- Marino P., Destro G., Barbieri E., Bicego D. Reperfusion of the infarct-related coronary artery limits left ventricular expansion beyond myocardial salvage // *Amer. Heart J.* – 1992. – Vol. 123. – P. 1157-1165.
- Rezkalla S.H., Kloner R.A. No-reflow phenomenon // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 656-662.
- Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79. – P. 215-262.
- Willenheimer R. Left ventricular remodeling and dysfunction. Can the process be prevented? // *Int. J. Cardiology*. – 2000. – Vol. 72. – P. 143-150.
- Lowes B.D., Minobe W., Abraham W.T. et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2315-2324.
- Капелько В.И. Ремоделирование миокарда: роль матричных металлопротеиназ // *Кардиология*. – 2001. – № 6. – С. 49-55.
- Cohn J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response // *Clin. Cardiology*. – 1995. – Vol. 18 (Suppl. IV). – P. 4-12.
- Galvani M., Ottani F., Ferrini D. et al. Patency of the infarct-related artery and left ventricular function as the major determinants of survival after Q-wave acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiology*. – 1993. – Vol. 71. – P. 1-7.
- Golia G., Marino P., Rametta F. et al. Reperfusion reduces left ventricular dilatation by preventing infarct expansion in the acute and chronic phases of myocardial infarction // *Amer. Heart J.* – 1994. – Vol. 127. – P. 499-509.
- Bolognese L., Cerisano G., Buonamici P. et al. Influence of infarct-zone viability on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3353-3359.
- Sakai T., Inoue S., Murakami M. et al. Clinicopathological study of left ventricular remodeling after first acute myocardial infarction // *J. Cardiology*. – 2000. – Vol. 35. – P. 325-334.
- St. John Sutton M., Scott C.N. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? // *Europ. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 509-511.
- Kramer C.M., Lima J.A. et al. Regional differences in function within noninfarcted myocardium during left ventricular remodeling // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 1279-1288.
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. et al. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 80-85.
- Baur L., Schipperheyn J., van der Wall E. et al. Beneficial effect of enalapril on left ventricular remodelling in patients with a severe residual stenosis after acute anterior wall infarction // *Europ. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 1313-1321.
- De Kam P.J., Nicolosi G.L., Voors A.A. et al. Prediction of 6 months left ventricular dilatation after myocardial infarction in relation to cardiac morbidity and mortality: Application of a new dilatation model to GISSI-3 data // *Europ. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 536-542.
- Talwar S., Squire I.B., Downie P.F. et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction: Correlation with left ventricular systolic dysfunction // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1514-1521.
- Nilsson J.C., Groenning B.A., Nielsen G. et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide // *Amer. Heart J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 696-702.
- Голиков А.П., Попумисков В.Ю., Давыдов Б.В. и др. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда // *Кардиология*. – 1989. – № 7. – С. 53-58.
- Opie L.H. Cardiac metabolism-emergence, decline and resurgence. Part I // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – Vol. 26. – P. 721-733.
- Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. Патофизиология, диагностика, фармакотерапия. – М: Медицина, 1986. – 271 с.

29. Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 93. – P. 156-160.
30. Gasparo M., Rogg H., Brink M. et al. Angiotensin II receptor subtypes and cardiac function // *Europ. Heart J.* – 1994. – Vol. 15 (Suppl. D). – P. 98-103.
31. Dzau V.J. Short- and long-term determination of cardiovascular function and therapy: contribution of circulating and tissue renin-angiotensin system // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* – 1989. – Vol. 10 (Suppl. 4). – P. 1-5.
32. Johnston C.I. Renin-angiotensin system: dual tissue and hormonal system for cardiovascular control // *J. Hypertension.* – 1992. – Vol. 10 (Suppl. 7). – P. 13-26.
33. Dzau V.J. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift? // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 493-455.
34. Dzau V.J., Pratt R.E. Renin-angiotensin system: biology, physiology and pharmacology // *Handbook of experimental cardiology.* Eds. E. Haber, H. Morgan, A. Katz, M. Fosard. – New York: Raven Press 1986. – P. 1631-1661.
35. Schelling P., Fisher H., Ganten G. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? // *J. Hypertension.* – 1991. – Vol. 9. – P. 3-15.
36. Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 93. – P. 156-160.
37. Dzau V.J., Pratt R., Gibbons S. et al. Molecular mechanisms of angiotensin in the regulation of vascular and cardiac growth // *J. Mol. Cell. Cardiology.* – 1989. – Vol. 21 (Suppl. III). – P. 13-26.
38. Cohen T., Nahari D., Weiss Cerem L. et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 736-741.
39. Kuzuya T., Fuji H., Hoshida S. et al. Neutrophil-induced myocardial cell damage and active oxygen metabolites // *Jpn. Circ. J.* – 1991. – Vol. 55. – P. 1127-1131.
40. Мойбенко А.А., Колчин Ю.Н., Коцюруба В.Н. Лейкотриены и ишемия миокарда // *Кардиология.* – 1991. – № 5. – С. 79-82.
41. Ishii S., Kanmatsuse K., Onikura S. et al. Role of PMN elastase SOD on acute myocardial infarction // *Jpn. Circ. J.* – 1991. – Vol. 55 (Suppl. A). – P. 206.
42. Hoshida S., Kuzuya T., Nishida M. et al. Attenuation of neutrophil function by inhibitors of arachidonate metabolism reduces the extent of canine myocardial infarction // *Amer. Heart J.* – 1989. – Vol. 63. – № 10. – P. 24-28.
43. Tommasi S., Carluccio E., Bentivoglio M. et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction // *Amer. J. Cardiology.* – 1999. – Vol. 83. – P. 1595-1599.
44. Nikfardjam M., Mullner M., Schreiber W. et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247. – P. 341-345.
45. Griselli M., Herbert J., Hutchinson W. et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 190. – P. 1733-1740.
46. Stangl V., Baumann G., Stangl K., Felix S. Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischemia-reperfusion // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 12-30.
47. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H. et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1999. – Vol. 34. – P. 890-911.
48. Lincoff A.M., Topol E.J. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1792-1805.
49. Antman E.M., Cooper H.A., Gibson C.M. et al. Determinants of improvement in epicardial flow and myocardial perfusion for ST elevation myocardial infarction. Insights from TIMI 14 and inTIME-II // *Europ. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 928-933.
50. Armstrong P.W., Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part 1 // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2862-2866.
51. Brodie B.R., Stuckey T.D., Hansen Ch., Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiology.* – 2000. – Vol. 85. – P. 13-8.
52. Aschermann M., Widimsky P. I have an acute myocardial infarction: open my coronary artery, stent it and keep full flow! // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 913-916.
53. Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунов П.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β-адреноблокаторов // *Кардиология.* – 2001. – № 3. – С. 79-83.
54. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 304. – P. 801-807.
55. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1982. – Vol. 247. – P. 1707-1714.
56. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival): Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1 // *Lancet.* – 1986. – Vol. 267. – P. 57-65.
57. Sleight P. Professor Peter Sleight's reflection on the use of β-blocking agents after myocardial infarction // *Amer. Heart J.* – 1997. – Vol. 134. – P. 515-520.
58. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. β-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis // *Brit. Med. J.* – 1999. – Vol. 318. – P. 1730-1737.
59. Мазур Н.А., Черевко В.Е. Влияние каптоприла, амлодипина и пропранолола на ремоделирование левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Рус. мед. журн.* – 1998. – № 6. – С. 1055-1058.
60. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1385-1390.
61. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with CHF // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 375-380.
62. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1651-1658.
63. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.
64. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 2001-2007.
65. Sharpe N., Doughty R.N. Left ventricular remodeling and improved long-term outcomes in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19 (Suppl. B) – P. 36-39.
66. Vantripont P., Rouleau J.L. et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1997. – Vol. 29. – P. 229-236.
67. Coletta C., Ricci R., Ceci V., Seccareccia F. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study // *Ital. Cardiol. J.* – 1999. – Vol. 29. – P. 115-124.
68. Pinto Y.M., De Smet B.G., van Gilst W.H. et al. Selective and time related activation of the cardiac renin-angiotensin system after experimental heart failure: relation to ventricular function and morphology // *Cardiovasc. Res.* – 1993. – Vol. 27. – P. 1933-1938.
69. Lindpaintner K., Lu W., Neidermayer N. et al. Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat // *J. Mol. Cell. Cardiology.* – 1993. – Vol. 25. – P. 133-143.
70. Meggs L.G., Coupet J., Huang H. et al. Regulation of angiotensin II receptors on ventricular myocytes after myocardial infarction in rats // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 72. – P. 1149-1162.

71. Pfeffer M.A., Lamas G.A., Vaughan D.E. et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 319. – P. 80-86.
72. Hornig C., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE inhibitors in humans // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1115-1118.
73. Zhuo J.L., Mendelsohn F., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT₁ receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary artery disease // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39, Pt 2. – P. 634-638.
74. Sharpe N., Smith H., Murphy J. et al. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337. – P. 872-876.
75. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1575-1581.
76. Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al. Effect of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 678-684.
77. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-) // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 686-687.
78. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1115-1122.
79. ISIS Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 669-685.
80. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. et al. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1493-1497.
81. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Short and long-term effects of early foscipril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis // *Amer. Heart J.* – 1998. – Vol. 136. – P. 213-225.
82. Lau C., Tse H., Ng W. et al. Comparison of perindopril versus captopril for treatment of myocardial infarction // *Amer. J. Cardiology.* – 2002. – Vol. 89. – P. 150-154.
83. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.
84. Gomma A., Fox K. The EUROPA Trial: design, baseline demography and status of the substudies // *Cardiovasc.* – 2001. – Vol. 15. – P. 169-179.
85. Goodfriend T.I., Elliot M.E., Catt K.J. Angiotensin II receptors and their antagonists // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1649-1654.
86. Eberhard R.T., Kevak R.M., Kang P.M., Frishman W.H. Angiotensin II receptor blockade: a innovative approach to cardiovascular pharmacotherapy // *J. Clin. Pharmacology* – 1993. – Vol. 33. – P. 1023-1038.
87. Spinar J., Vitovec J., Spinarova L. et al. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction // *Europ. J. Heart Failure.* – 2000. – Vol. 2. – P. 91-100.
88. Milavetz J.J., Raya T.E., Johnson C.S. et al. Survival after myocardial infarction in rats: captopril versus losartan // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1996. – Vol. 30. – P. 714-719.
89. Van Katz J., Duncker D., Haistma D. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction. Role of tissue angiotensin II // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1556-1563.
90. OPTIMAAL Steering Committee, OPTIMAAL Study Group, Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 752-760.
91. Pitt B., Poole-Wilson P., Segal R. et al. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – the Losartan Heart Survival Study ELITE II // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1582-1587.
92. Maggioni A., Anand I., Gottlieb S.O. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1414-1421.
93. Brilla C.G., Rupp H. Myocardial collagen matrix remodeling and congestive heart failure // *Cardiologia.* – 1994. – Vol. 39 (Suppl. 1). – P. 389-393.
94. Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М. и др. Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? // *Кардиология.* – 1999. – № 2. – С. 27-33.
95. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.
96. Sakai S., Miyauchi T., Sakurai T. et al. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure. Marked increase in endothelin-1 production in the failing heart // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1214-1222.
97. Mulder P., Richard V., Derumeaux G. et al. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1976-1982.
98. Teerlink J.R. Randomized Intravenous Tezosentan trial (RITZ-1) // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (Suppl. E). – P. 111-116.
99. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1201-1206.
100. Krown K.A., Page M.T., Nguyen C. et al. Tumor necrosis factor alpha – induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 2854-2865.

Поступила 05.12.2002 г.

Postinfarction heart remodeling: pathogenesis and approaches to optimisation of therapy

A.N. Parkhomenko, O.I. Irkin

In the review article discussed pathogenetical aspects of left ventricular changes after acute Q-wave myocardial infarction and its role in the development of the acute and chronic heart failure. Different markers of the neurohumoral, systemic inflammation activation in different terms of the remodeling postinfarction process were described. Special attention has been pointed to the tissue renin-angiotensin-aldosterone system and beneficial activity of angiotensin converting enzyme inhibitor in prevention of the left ventricle dilatation, heart function improvement, cardiac death reduction in short and long-term postinfarction follow-up. Other specific approaches (coronary artery recanalisation, antiadrenergic medication, angiotensin II type 1 receptor inhibition, aldosterone receptor, cytokines blocking) were discussed.