

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО

С. Марчев*, Т. Веков

Болгарский Кардиологический Институт. Болгария, 1172 София, бульвар Г.М. Димитров №1

Рациональная фармакотерапия при кардиомиопатии Такоцубо

С. Марчев*, Т. Веков

Болгарский Кардиологический Институт. Болгария, 1172 София, бульвар Г.М. Димитров №1

Рациональная фармакотерапия при кардиомиопатии Такоцубо основывается на клинической картине, данных функциональных и лабораторных методов исследования в отношении конкретного больного. У пациентов с гипотонией и умеренной/тяжелой обструкцией выходного тракта левого желудочка сердца нельзя использовать инотропные средства, так как они могут ухудшить обструкцию. У таких пациентов применение бета-адреноблокаторов позволяет улучшить гемодинамику за счет уменьшения степени обструкции. Большим с эхокардиографическими признаками внутрижелудочкового тромбоза необходима терапия антикоагулянтами в течение не менее 3 мес. Продолжительность приема антикоагулянтов можно изменить в зависимости от степени восстановления функции левого желудочка и разрешения тромба. У больных без признаков тромбоза, но с тяжелой дисфункцией левого желудочка уместна терапия антикоагулянтами до исчезновения акинеза/дискинеза стенки левого желудочка, но не более 3 мес.

Ключевые слова: кардиомиопатия Такоцубо, фармакотерапия.

РФК 2012;8(6):777-780

Rational pharmacotherapy in Takotsubo cardiomyopathy

S. Marchev*, T. Vekov

Bulgarian Cardiac Institute. Bulgaria, 1172 Sofia, G.M. Dimitrov Blvd 1

Rational pharmacotherapy in Takotsubo cardiomyopathy is based on clinical picture and data of functional and laboratory investigations of concrete patient. In patients with hypotension and moderate-to-severe left ventricle outflow tract obstruction inotropic agents must not be used because they can worsen the degree of obstruction. In these patients beta blockers can improve hemodynamics by causing resolution of the obstruction. If intraventricular thrombus is detected, anticoagulation for at least 3 months is recommended. The duration of anticoagulant therapy may be modified depending on the extent of cardiac function recovery and thrombus resolution. For patients without thrombus but with severe left ventricular dysfunction, anticoagulation is recommended until the akinesis or dyskinesis has resolved but not more than 3 months.

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, pharmacotherapy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):777-780

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): s.marchev.pn@b-c-i.eu

Введение

Кардиомиопатия Такоцубо [«стрессовая кардиомиопатия», «синдром апикального баллонирования» (apical ballooning syndrome – ABS), «синдром разбитого сердца» («broken heart syndrome»)] впервые описана в Японии в 1990 г. Sato H. и соавт. у 22 японских женщин [1]. В США первый случай описан в 1998 г. Sharkey S.W. и соавт. [2]. В Болгарии о первых случаях данного заболевания нами было доложено в марте 2006 г. на эхокардиографическом курсе Европейского кардиологического общества в Софии [3], а в последующем – и на Европейском конгрессе по эхокардиографии [4]. Сегодня случаи кардиомиопатии Такоцубо описаны авторами Франции, Бельгии, Мексики, Австралии, Испании, Южной Кореи, Китая, Бразилии, Германии, Израиля, Южной Африки, Турции и Исландии [2].

Своим названием кардиомиопатия Такоцубо обязана характерным изменениям формы левого желудочка, выявляемым при эхокардиографии, возникающей за

счет акинеза/дискинеза и напоминающей древнегреческую амфору. Апикальная аневризма соответствует широкому шарообразному телу амфоры, а область базального гиперкинеза оформляет ее узкую шейку. Так как в японской истории нет амфор, Sato H. дал наименование этому заболеванию по названию подобного японского глиняного сосуда – такоцубо [1]. Этот сосуд представляет собой ловушку для осьминогов («так» – осьминог, «цубо» – чаша). Ловушка представляет собой 15-сантиметровый сосуд, используемый японскими рыбаками для ловли осьминогов на дне моря, в который они забираются как в жилище и оставляют снаружи только щупальца. Через некоторое время рыбаки вытаскивают ловушки за привязанную к ним веревку вместе с осьминогами.

Этиология, патогенез, клинические признаки

Заболевание обычно встречается среди женщин после менопаузы, но около 10% пациентов – мужчины, кроме того, описаны случаи заболевания даже у детей [5]. Заболевание обычно провоцируется эмоциональным стрессом (смерть любимого человека, вооруженное нападение, публичные выступления, семейные конфликты, финансовые потери и потеря работы) или физическим (тяжелая работа, астматический приступ, хирургические вмешательства, проведение химиотерапии и инсульт). Адекватное анестезиологическое пособие и техника хирургических вмешательств

Сведения об авторах:

Сотир Марчев – доктор медицины, исполнительный директор Болгарского Кардиологического Института, исполнительный директор специализированной больницы активного лечения в кардиологии (Плевен), член правления Болгарской ассоциации ультразвука в медицине, аккредитованный специалист по эхокардиографии Европейского Общества Кардиологов.

Тони Веков – д.м.н., профессор, председатель совета директоров Университетской клиники (Плевен), председатель совета директоров Болгарского кардиологического института, кардиологических клиник Варны, Ямбола, Велико Тырново.

имеют определяющее значение для профилактики заболевания у послеоперационных пациентов [6]. Несмотря на подробный анамнез, в 15% из случаев стрессовый фактор выявить невозможно [2], остается неясным, почему в одних случаях стресс может привести к развитию кардиомиопатии Такоцубо, а в других — при наличии даже более сильного стресса данное заболевание не возникает.

Кроме того описано развитие кардиомиопатии Такоцубо в экспериментах у крыс, при этом показана возможность профилактики возникновения данного заболевания путем предшествующего применения альфа- или бета-адреноблокаторов [6]. Вероятно, это вызвано прямым воздействием циркулирующих катехоламинов (уровень которых повышен при стрессовых событиях) на клетки миокарда.

В соответствии с актуализированными диагностическими критериями клиники Мейо можно диагностировать кардиомиопатию Такоцубо при наличии следующих критериев [7]:

1. Преходящая гипокинезия, акинезия или дискинезия средних сегментов сердца, которая обычно охватывает также верхушку, причем такие нарушения кинетики миокарда не соответствуют зоне кровоснабжения отдельной коронарной артерии. Чаще всего они спровоцированы стрессовой ситуацией.

2. Отсутствие значимого атеросклеротического поражения коронарного русла и нестабильной атеросклеротической бляшки.

3. Вновь возникшие изменения на электрокардиограмме (подъем сегмента ST и/или инверсия зубца T) или незначительное повышение уровня тропонинов.

4. Отсутствие феохромоцитомы или миокардита.

Эхокардиографическое обследование при острой стадии заболевания обычно выявляет острую апикальную аневризму левого желудочка, которая является преходящей и исчезает во время наблюдения. Отмечается вовлечение апикальных и средних сегментов левого желудочка, при этом зоны нарушения кинетики миокарда не соответствуют бассейну кровоснабжения какой-либо отдельной коронарной артерии. Конечно, только с помощью эхокардиографии невозможно исключить инфаркт миокарда вследствие поражения передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, которая огибает верхушку сердца. При наличии дискINETических нарушений в апикальной области левого желудочка в его базальной части обычно наблюдаются явления гиперкинеза. Таким образом, левый желудочек в случае кардиомиопатии Такоцубо можно уподобить древнегреческой амфоре или японскому глиняному сосуду — такоцубо [1].

В трети случаев отмечается вовлечение и правого желудочка [8]. Пациенты с дисфункцией правого желудочка имеют более низкую левожелудочковую фракцию вы-

броса в сравнении с пациентами с нормальной правожелудочковой функцией (40% против 48%), и у них чаще появляется выпот в плевральных полостях [8].

Почему при данном заболевании, спровоцированном высоким уровнем циркулирующих катехоламинов, затрагивается преимущественно верхушка сердца? Очевидно, эта область сердца имеет самую высокую концентрацию бета-адренорецепторов [8]. Но почему верхушка отвечает на такую мощную адренергическую стимуляцию снижением сократимости? Полагают, что высокие дозы адреналина производят отрицательный инотропный эффект, обусловленный сменой внутриклеточных сигналов после β_2 -адренорецепторов. Внутриклеточные сигналы через Gs-протеин, оказывающий положительный инотропный эффект, заменяется сигнализацией через Gi-протеин с отрицательным инотропным эффектом [9].

У части больных верхушка левого желудочка не затронута, а вовлекаются только средние сегменты левого желудочка — атипичный вариант кардиомиопатии Такоцубо, называемый также «среднежелудочковой гипокинезией» («midventricular hypokinesis») или «щадящий верхушку вариант» («apical sparing variant»). Из-за этого редкого варианта первый из актуализированных диагностических критериев клиники Мейо требует обязательного вовлечения средних сегментов, а не только верхушки левого желудочка (что является типичным для данного заболевания у большинства пациентов). Типичный и атипичный варианты кардиомиопатии Такоцубо имеют схожую клиническую картину. Остается неясным, почему у некоторых пациентов верхушка левого желудочка не поражается.

Базальный гиперкинез нередко ведет к подклапанной обструкции выходного тракта левого желудочка. В систематическом обзоре сообщалось о наличии транзиторной обструкции у 16% (21 из 133) пациентов [8]. В некоторых случаях было зарегистрировано передне-систолическое движение передней створки митрального клапана. Таким образом, эхокардиографическая картина может напоминать таковую при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (но без развития тяжелой левожелудочковой гипертрофии).

У части пациентов с кардиомиопатией Такоцубо в острой стадии в зонах гипо-, а- или дискинеза могут образоваться пристеночные тромбы. Отмечены также случаи эмболических инсультов мозга.

Данные эхокардиографического исследования на острой стадии заболевания могут заставить усомниться в наличии кардиомиопатии Такоцубо, но так как большинство больных имеют подъем сегмента ST и слегка повышенный уровень маркеров некроза миокарда, такие эхографические данные не должны отменять проведение коронарографии. Только после того, как ан-

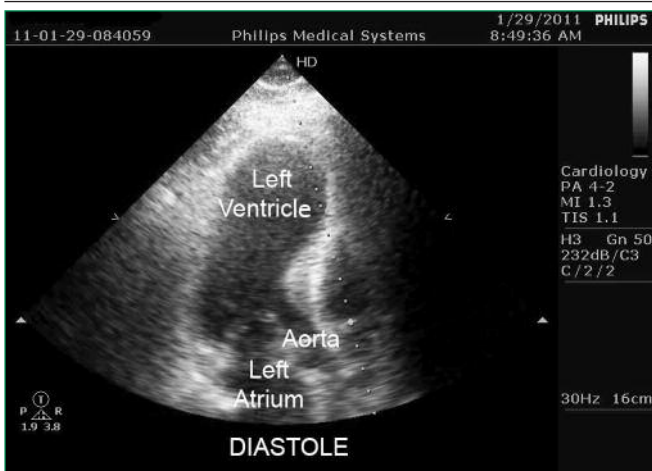


Рис. 1А

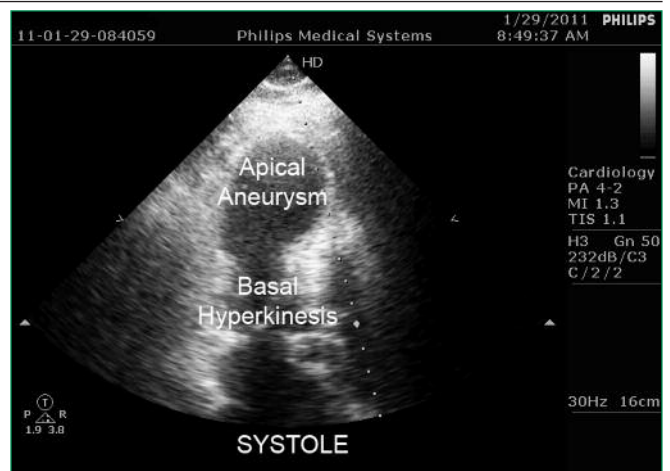


Рис.1В

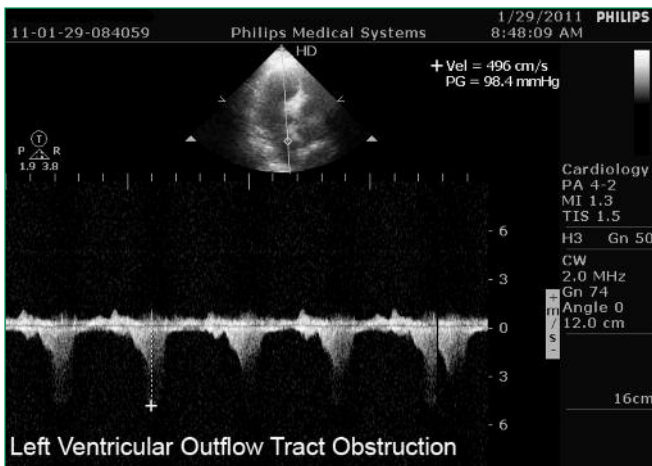


Рис.1С

Рис. 1А, В и С. Апикальный трехкамерный срез у больной кардиомиопатией Такоцубо. Налицо острая апикальная аневризма и базальный гиперкинез, ведущие к тяжелой обструкции в исходном тракте левого желудочка. Из-за обструкции больной противопоказана терапия ингибиторами АПФ, диуретиками или инотропными средствами. Пациентку лечили комбинацией альфа- и бета-адреноблокаторов (карведилол), объемным замещением и антикоагулятами

Left ventricle – левый желудочек, Aorta – аорта, Left atrium – левое предсердие, Diastole – диастола, Apical aneurism – апикальная аневризма, Basal hyperkinesis – базальный гиперкинез, Left ventricular outflow tract obstruction – обструкция выходного тракта левого желудочка

гиографическое обследование позволит исключить ишемическую болезнь сердца, мы еще раз вернемся к сомнениям по поводу наличия кардиомиопатии Такоцубо. Такой диагноз мы будем считать доказанным только после спонтанного исчезновения левожелудочковой дисфункции, что будет установлено путем в ходе наблюдения в течение последующих недель и месяцев. Обычно левожелудочковая функция восстанавливается в течение примерно двух месяцев с начала развития заболевания [7], причем у большинства пациентов наблюдается значительное улучшение уже по истечении первых одной-двух недель (то есть, именно в этот период диагноз «кардиомиопатия Такоцубо» становится доказанным).

Принципы рациональной фармакотерапии кардиомиопатии Такоцубо

Рандомизированные исследования влияния различных лекарственных средств при кардиомиопатии Такоцубо отсутствуют. На практике обычно применяются бета-адреноблокаторы (из-за провоцирующего данное заболевание стресса), ингибиторы АПФ (из-за лево-

желудочковой дисфункции) и средства с легким седативным эффектом. При наличии застойной сердечной недостаточности на острой стадии заболевания и если по данным эхокардиографии не будут выявлены признаки обструкции выходного тракта левого желудочка, уместно использование диуретиков. Ингибиторы АПФ назначаются после эхографического исключения тяжелой обструкции выходного тракта левого желудочка. После того, как эхокардиографическое исследование в динамике покажет восстановление функции миокарда, терапию сердечной недостаточности можно будет прекратить. Так как примерно в 10% случаев кардиомиопатия Такоцубо может рецидивировать, уместно, чтобы терапия бета-адреноблокаторами или комбинацией альфа- и бета-адреноблокаторов осталась постоянной при отсутствии противопоказаний. Если при коронарографии (с помощью которой мы отвергли наличие интракоронарных стенозов более 50% или нестабильной бляшки) установлено наличие стабильных атеросклеротических бляшек менее 50% просвета сосуда, уместна также и терапия аспирином.

Эхокардиографическое исследование особенно важно для определения тактики ведения пациентов, у

которых кардиомиопатия Такоцубо сочетается с серьезной гипотонией или имеется клиника кардиогенного шока.

Если эхокардиография не дает убедительных данных, говорящих об обструкции выходного тракта левого желудочка, можно с осторожностью пробовать лечение инотропными средствами, такими как добутамин и допамин. Так как заболевание, по всей вероятности, вызвано повышенным уровнем катехоламинов, предстоит еще доказать пользу применения допамина и добутамина.

Если эхокардиография выявит данные об обструкции выходного тракта левого желудочка, нельзя применять инотропные средства, потому что они могут ухудшить обструкцию. При умеренной и тяжелой обструкции уместно применение бета-адреноблокаторов, несмотря на гипотонию [8]. Бета-адреноблокаторы в таком случае могут улучшить гемодинамику, уменьшая степень обструкции. В случае отсутствия значимого застоя легких нужно попробовать скорректировать гипотонию путем инфузии кристаллоидных растворов (рис. 1). Независимо от наличия градиента в выходном тракте левого желудочка, при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии уместно приступить к интрааортной контрапульсации.

У больных с внутрижелудочковым тромбозом (по данным эхокардиографии) необходимо проводить

антикоагулянтную терапию в течение не менее трех мес. Продолжительность применения такой антикоагулянтной терапии можно изменить в зависимости от степени восстановления левожелудочковой функции и разрешения тромба.

У больных без тромбоза, но с тяжелой левожелудочковой дисфункцией уместна антикоагулянтная терапия до тех пор, пока не исчезнут признаки акинеза или дискинеза, или в течение трех мес, в зависимости от того, что наступит первым [8].

Заключение

Таким образом, кардиомиопатия Такоцубо представляет на сегодняшний день довольно сложную проблему в плане диагностики и ведения таких пациентов. Это обусловлено довольно редким выявлением заболевания в практике и малой информированностью о нем врачей. Благоприятный прогноз при кардиомиопатии Такоцубо обеспечивает рациональная фармакотерапия, основанная на клинической картине, данных функциональных и лабораторных методов исследования в отношении конкретного больного

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Haze K, Hon M, Kodama K., eds. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischaemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsya; 1990: 56–64.
2. Sharkey SW, Lesser JR and Maron BJ. Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *Circulation* 2011; 124:e460–e462.
3. Marhev S. Clinical cases: Takotsubo in Bulgaria. ESC echocardiography course: Advanced Clinical Echocardiography with Live Demonstrations. Sofia, 2006.
4. Marhev S. Takotsubo in Bulgaria. The Eleventh Annual Meeting of the European Association of Echocardiography (EUROECHO 2007). Lisbon, Portugal, December 5–8, 2007.
5. Tomich EB. Takotsubo Cardiomyopathy. Available on: <http://emedicine.medscape.com/article/1513631>. Cited: August 03, 2012.
6. Yamashita K, Ishii H, Hirota K et al. Takotsubo cardiomyopathy during ambulatory anesthesia for bladder hydrodistension therapy. A case report. *Korean J Anesthesiol* 2012; 62(5): 484–7.
7. Kyriacou C. Identifying Takotsubo Cardiomyopathy. Available on: <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume10/Pages/Takotsubo-Cardiomyopathy-identification-treatment.aspx>. Cited: August 03, 2012.
8. Reeder GS, Prasad A. Stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. Available on: <http://www.uptodate.com/contents/stress-induced-takotsubo-cardiomyopathy>. Cited: August 03, 2012.
9. Paur H, Wright PSikkel MB, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β_2 -Adrenoceptor/Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126(6):697–706.

Поступила: 02.10.2012
Принята в печать: 12.10.2012