

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



Авторы посвящают монографию памяти своего учителя, члена-корреспондента РАМН, профессора Н.М. Мухарлямова

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев

Оглавление

Принятые сокращения	7
Раздел 1. Введение	10
1.1 Факты о ХСН.....	10
1.2. Ситуация в России.....	11
1.3. Необходимость рекомендаций по лечению ХСН.....	13
Раздел 2. Определение понятия ХСН, причины развития, патогенез, классификация и цели терапии	14
2.1. Определение понятия и причины развития ХСН.....	14
2.2. Патогенез и характеристика разных форм ХСН.....	16
2.2.1. От заболевания сердца до активации тканевых нейрогормонов.....	16
2.2.2. Баланс различных нейрогормональных систем в норме и при ХСН.....	17
2.2.3. Двойная роль нейрогормонов в патогенезе ХСН.....	18
2.2.4. Правило <половинок>, диастолическая ХСН.....	22
2.3. Классификация ХСН.....	23
2.3.1. Отечественная классификация ХСН.....	23
2.3.2. Функциональная классификация ХСН.....	25
2.3.3. Методы оценки толерантности к нагрузкам при ХСН (6-минутный тест - ходьба).....	26
2.3.4. Методы оценки тяжести ХСН в клинической практике.....	27
2.3.4.1. Оценка клинического состояния больных с ХСН.....	27
2.3.4.2. Оценка качества жизни больных с ХСН.....	28
2.4. Цели при лечении ХСН.....	29
Раздел 5. Характеристика основной группы препаратов, применяемых для лечения ХСН ...32	
5.1 ИАПФ.....	32
5.1.1. Механизм действия.....	32
5.1.2. Клиническая эффективность, снижение смертности.....	34
5.1.3. Эффективность при всех стадиях и формах ХСН.....	37
5.1.4. Почему врачи не всегда назначают ИАПФ?.....	40
5.1.5. Побочные реакции при лечении ИАПФ.....	41
5.1.5.1. Кашель.....	41
5.1.5.2. Азотемия.....	42
5.1.5.3. Гипотония.....	44

5.1.6. Фармакоэкономика ИАПФ.....	50
5.1.7. Общая характеристика и дозы ИАПФ.....	52
5.1.8. Заключение по ИАПФ	55
5.2. Диуретики (мочегонные средства)	55
5.2.1. Механизм задержки жидкости и образования отеков при ХСН.....	55
5.2.2. Общие положения, плюсы и минусы диуретической терапии	57
5.2.3. Можно ли отказаться от применения диуретиков при ХСН?.....	58
5.2.4. Общая характеристика мочегонных.....	59
5.2.4.1. Препараты, действующие в области проксимальных канальцев	60
5.2.4.2. Диуретики, действующие на восходящую часть петли Генле.....	62
5.2.4.3. Диуретики, действующие в области дистальных канальцев	64
5.2.5. Выбор диуретиков при ХСН	65
5.2.6. Тактика лечения диуретиками	68
5.2.7. Особенности применения диуретиков при рефрактерном отежном синдроме	70
5.2.7.1. Характеристика рефрактерности к мочегонным.....	70
5.2.7.2. Преодоление рефрактерности к диуретикам	72
5.2.8. Сочетанное применение активных диуретиков	73
5.2.9. Изолированная ультрафильтрация как метод дегидратационной терапии при ХСН.....	75
5.3. Положительные инотропные средства (сердечные гликозиды).....	76
5.3.1. История вопроса.....	76
5.3.2. Механизм сократимости и расслабления кардиомиоцитов	77
5.3.3. Классификация положительных инотропных средств	78
5.3.3.1. Увеличение транспорта кальция через мембрану клетки путем воздействия на электролитные насосы (ионообмен).....	79
5.3.3.2. Увеличение транспорта кальция через мембрану клетки путем воздействия на электролитные каналы	79
5.3.3.3. Увеличение транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану путем воздействия на аденилатциклазный (АЦ) механизм	79
5.3.3.4. Увеличение транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану путем воздействия на фосфоинозитольный механизм	80
5.3.3.5. Увеличение средства кальция к ТНЦ.....	81
5.3.4. Эффективна ли мощная инотропная стимуляция сердца при ХСН?	81
5.3.5. Сердечные гликозиды - механизм действия.....	83
5.3.6. Эффекты сердечных гликозидов при ХСН.....	84

5.3.7. Реабилитация сердечных гликозидов в 90-е годы	86
5.3.8. Оптимальные дозы сердечных гликозидов.....	87
5.3.9. Фармакоэкономика сердечных гликозидов	88
5.3.10. Нейромодуляторное действие дигиталиса.....	88
5.3.11. Гликозидная интоксикация	89
5.3.12. Заключение по сердечным гликозидам.....	91
5.4. БАБ	92
5.4.1. Опасно ли назначать бета-адреноблокаторы больным с ХСН?.....	92
5.4.1.1. Как БАБ влияют на величину СВ при ХСН?.....	93
5.4.2. БАБ при ХСН: механизм положительного действия.....	95
5.4.2.1. Признание БАБ в качестве препаратов, влияющих на нейрогуморальную регуляцию при ХСН	95
5.4.2.2. Негативные последствия хронической гиперактивации САС при ХСН	95
5.4.2.3. Механизмы действия БАБ при ХСН	96
5.4.3. БАБ при ХСН - результаты клинических исследований.....	97
5.4.3.1. Первые исследования кардиоселективных БАБ при ХСН.....	98
5.4.3.2. Исследования с карведилолом	98
5.4.3.3. Понятие кардиоселективности. Хорошо это или плохо при лечении ХСН?.....	99
5.4.3.4. Окончательные доказательства эффективности, полезности и безопасности БАБ в лечении ХСН	100
5.4.4. Практические вопросы применения БАБ при ХСН.....	101
5.4.4.1. Трудности терапии БАБ.	101
5.4.4.2. Выбор препарата	102
5.4.4.3. Фармакоэкономика БАБ при ХСН	104
5.4.4.4. Тактика лечения	105
5.4.5. Заключение по БАБ.....	106
5.5 Антагонисты альдостерона при ХСН (альдактон).....	107
5.5.1. Механизм действия при ХСН	107
5.5.2. Альдактон как калийсберегающий диуретик	108
5.5.3. Альдактон как нейрогормональный модулятор.....	109
5.5.4. Применение альдактона вместе с ИАПФ в лечении ХСН	110
5.5.5. Фармакоэкономика альдактона.....	111
5.5.6. Заключение по антагонистам АД.....	112

5.6. Сочетанное применение основных средств лечения ХСН.....	113
Раздел 6. Характеристика дополнительных препаратов, применяемых для лечения ХСН..	116
6.1. Общая характеристика.....	116
6.2. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II.....	116
6.2.1. Ускользание нейрогормональных эффектов ИАПФ. Разные типы рецепторов к А II...116	
6.2.2. Чем АРА II отличаются от ИАПФ?	118
6.2.3 Сравнительные исследования ИАПФ и АРА в лечении ХСН.....	119
6.2.4. Являются ли результаты ELITE II поражением для АРА и лосартана в частности?.....	122
6.2.5. Возможно ли сочетанное применение ИАПФ и АРА в лечении ХСН?.....	123
6.2.6. Практические вопросы применения АРА при ХСН	125
Раздел 7. Вспомогательные средства лечения ХСН.....	130
7.1. Периферические вазодилататоры.....	130
7.1.1. Исторические предпосылки к применению ПВД при ХСН.....	130
7.1.2. Центральная гемодинамика. Зависимость Франка – Старлинга. Понятия “преднагрузка” и “посленагрузка”.....	133
7.1.3. Зависимость центральной гемодинамики от тонуса периферических сосудов.	135
7.1.4. Классификация ПВД по локализации их преимущественного эффекта.....	137
7.1.5. Почему прямые вазодилататоры перестали использоваться в качестве основных средств лечения ХСН?	140
7.1.6. Регуляция сосудистого тонуса при ХСН и классификация ПВД по механизму действия	141
7.1.7. Альфа-адреноблокаторы в лечении ХСН	144
7.1.8. Блокаторы медленных КК в лечении ХСН.....	146
7.1.9. Нитровазодилататоры в лечении ХСН	148
7.2.3. Амiodарон в лечении ХСН	151
7.2.4. Другие возможности антиаритмического лечения при ХСН.....	153
7.2.5 Немедикаментозное воздействие на нарушения ритма при ХСН.....	154
7.3.1. Механизм действия и выбор дозы при ХСН	156
7.3.2. Эффективность аспирина при ХСН.....	157
7.3.3. Взаимодействие аспирина и ИАПФ	158
7.3.3.1. Теоретические предпосылки негативного взаимодействия ингибиторов ЦОГ с основными средствами лечения ХСН	158
7.3.3.2. Результаты исследований по совместному применению аспирина и ИАПФ при лечении ХСН	159
7.3.4. Аспирин в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений.....	160
7.4. Непрямые антикоагулянты.....	161
7.5. Кортикостероиды	163

7.6. Статины.....	163
Раздел 8. Заключение. Алгоритмы лечения ХСН.....	164
Приложение 1. Номограмма для определения площади тела	169
Приложение 2.Список основных клинических исследований, встречающихся в тексте.....	170

Принятые сокращения

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев

А II	–	ангиотензин II
AB	–	артриовентрикулярная
АГ	–	артериальная гипертония
АД	–	артериальное давление
АКШ	–	аортокоронарное шунтирование
АЛД	–	альдостерон
АРП	–	активность ренина плазмы
АР1	–	рецепторы 1-го типа к ангиотензину II
АР2	–	рецепторы 2-го типа к ангиотензину II
АР4	–	рецепторы 4-го типа к ангиотензину II
АРА II	–	антагонисты рецепторов к А II
АХ	–	ацетилхолин
АЦ	–	аденилатциклаза
БАБ	–	бета-адреноблокаторы
БК	–	брадикинин
БМКК	–	блокаторы медленных кальциевых каналов
ВТ	–	венозный тонус
ГМК	–	гладкомышечная клетка
ДАГ	–	диацилглицерол
ДЗЛА	–	давление заклинивания легочной артерии
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия
ДПП	–	давление в правом предсердии
ЖТ	–	желудочковая тахикардия
ЖЭ	–	желудочковые экстрасистолы
ИАПФ	–	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИВП	–	ингибитор вазопептидаз
ИКД	–	имплантируемый кардиовертер-фибриллятор
ИОТС	–	индекс относительной толщины стенок
ИСДН	–	изосорбиддинитрат
ИСМН	–	изосорбидмононитрат
ИСФ	–	индекс сферичности
ИТФ	–	инозитилтрифосфат
КДО	–	конечный диастолический объем
КДОИ	–	индекс конечного диастолического объема ЛЖ
КК	–	кальциевые каналы

КМЦ	–	кардиомиоциты
КСО	–	конечный систолический объем
КСОИ	–	индекс конечного систолического объема ЛЖ
ЛЖ	–	левый желудочек
МНО	–	Международное нормализованное отношение
МНП	–	мозговой натрийуретический пептид
МОС	–	минутный объем сердца
МР	–	мускариновые рецепторы
НА	–	норадреналин
НКА	–	натрий-калиевая АТФаза
НМК	–	недостаточность митрального клапана
НКЦО	–	натрий-кальциевый обмен
НП	–	натрийуретический пептид
НСПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
НЭП	–	нейроэндопептидаза
ОИМ	–	острый инфаркт миокарда
ОКР	–	объем клапанной регургитации
ОНМК	–	относительная недостаточность митрального клапана
ОПСС	–	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСН	–	острая сердечная недостаточность
ОТМ	–	относительная толщина меди
ОТС	–	относительная толщина стенки сосуда
ОЦК	–	объем циркулирующей крови
ПВД	–	периферический вазодилататор
ПГ	–	простагландины
ПГЕ₂	–	простагландин Е2
ПДГ	–	пируватдегидрогеназа
ПКЦ	–	протеинкиназа Ц
ПНФ	–	предсердный натрийуретический фактор
РААС	–	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ	–	реактивная гиперемия
РНМК	–	ревматическая недостаточность митрального клапана
РСС	–	регионарное сопротивление сосудов
САС	–	симпатик-адреналовая система
СВ	–	сердечный выброс
СГ	–	сердечные гликозиды
СЕР	–	серотониновые рецепторы
СЖК	–	свободножирокислотный
СИ	–	сердечный индекс
СР	–	саркоплазматический ретикулум
СТ	–	серотонин
ТКС	–	тромбоксан
ТНц	–	тропонин Ц
ТФРβ₁	–	трансформируемый фактор роста b1
ТЭ	–	тромбоэмболия

УО	–	ударный объем
ФВ	–	фракция выброса
ФДЭ	–	фосфодиэстераза
ФИБФ	–	фосфоинозитол-бифосфат
ФК	–	функциональный класс
ФЛЦ	–	фосфолипаза Ц
ФНО	–	фактор некроза опухоли
ФР	–	фракция регургитации
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	–	циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	–	центральное венозное давление
цГМФ	–	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНП	–	концевой натрийуретический пептид
ЦОГ	–	циклооксигеназа
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭДГФ	–	эндотелиальный гиперполяризующий фактор
ЭДРФ	–	эндотелиальный расслабляющий фактор
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭТ	–	эндотелин
NO	–	оксид азота

Раздел 1. Введение

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев

В последнее десятилетие хроническая сердечная недостаточность (ХСН) привлекает к себе повышенное внимание кардиологов. Начиная с 1988 г. было создано несколько международных обществ по изучению ХСН, которые только за 1998-1999 гг. провели суммарно девять специализированных конгрессов (не считая симпозиумов и конференций, проводившихся по классам лекарственных средств, а также отдельными фармакологическими компаниями). Это связано с пятью основными причинами:

- 1) увеличением числа больных с ХСН;
- 2) плохим прогнозом заболевания;
- 3) увеличением числа госпитализаций из-за обострения ХСН;
- 4) неудовлетворительным качеством лечения;
- 5) ростом затрат на борьбу с ХСН.

1.1 Факты о ХСН

Статистика свидетельствует о неуклонном росте числа случаев ХСН во всех странах независимо от политической и экономической ситуации. Факты о распространенности сердечной недостаточности к середине 90-х годов: распространенность клинически выраженной ХСН в популяции не менее 1,8-2,0%;

- среди лиц старше 65 лет частота встречаемости ХСН возрастает до 6-10% и декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных;
- число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) не менее чем в 4 раза превышает число пациентов с клинически выраженной ХСН;
- за 15 лет число госпитализаций с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз;
- пятилетняя выживаемость больных с ХСН все еще ниже 50%;
- риск внезапной смерти в 5 раз выше, чем в популяции.

В конце 1999 г. в сети Интернет был распространен доклад Института сердца, легких и крови под названием: <В США 5 миллионов сердец больных с ХСН>. Для сравнения еще в 1994 г. в США, где медицинская статистика налажена максимально хорошо, регистрировалось лишь 3,2 млн пациентов с клинически выраженной декомпенсацией. В год диагностируется 900 000 новых случаев ХСН, а годовая смертность превышает 450 000 в год, что в 4 раза выше, чем 25-30 лет назад. В западном мире, где растет продолжительность жизни и соответственно число пациентов с ХСН, бюджеты по здравоохранению и страховые компании несут колоссальные затраты на лечение именно ХСН. В начале 90-х годов на лечение больных с ХСН в США уходило **5,4 млрд долларов**, это существенно больше, чем на организацию службы и лечение пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (3,1 млрд), или больных раком (2,4 млрд долларов). По данным того же доклада в сети Интернет, прямые расходы на лечение ХСН в США к 2000 г. составляют **от 10 до 30 млрд долларов в год**. По самым оптимистичным оценкам, все прямые и не прямые затраты на лечение сердечной декомпенсации превышают **20 млрд долларов в год**. Анализ структуры этих затрат показал общую тенденцию в различных странах -

стоимость современных лекарственных препаратов для лечения ХСН не превышает 11%, а затраты на лечение обострений ХСН составляют до 60 - 70% (!) от общей стоимости лечения, т.е. в 6 - 7 раз выше (рис. 1).

Рис. 1. Затраты на лечение больных с ХСН в разных странах

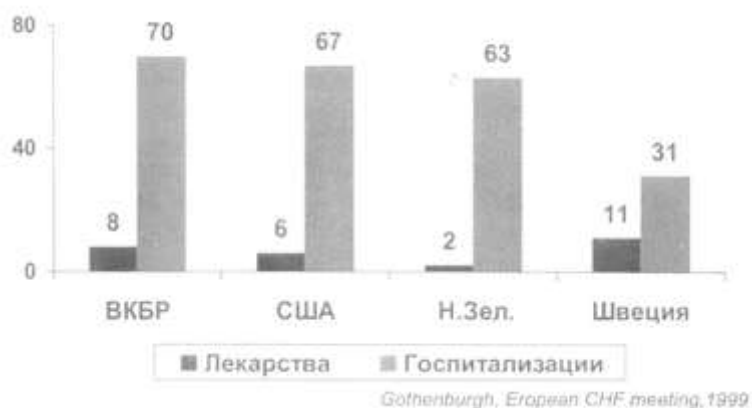
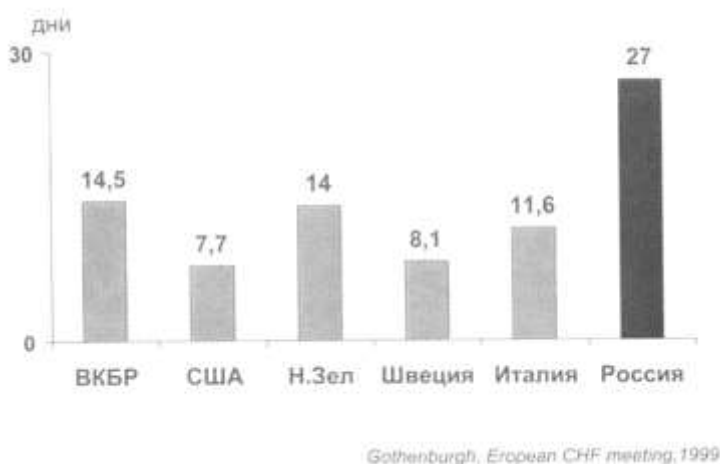


Рис. 2. Длительность госпитализаций (в днях) больных с ХСН в разных странах



Становится ясно, что требуется поиск эффективных путей ранней диагностики и успешного лечения декомпенсации сердечной деятельности. Было проведено множество крупнейших международных исследований и получено достаточное количество объективной информации, позволяющей надеяться на реальные положительные сдвиги. А вот этих сдвигов и улучшения ситуации практически нет. Исследования последних лет показали, что **16% больных с ХСН имеют обострение декомпенсации уже в первый месяц после выписки из стационара, а 37% - в течение первых 3 мес наблюдения.** В чем же причина? Она заключается в очень большой дистанции между знаниями кардиологов, знакомых со всеми (или большинством) современными исследованиями и научными разработками, и реальным воплощением этих результатов практикующими терапевтами (в нашей действительности - участковыми врачами).

1.2. Ситуация в России

Как же на этом фоне выглядит Россия? Следует признать, что весьма и весьма неважно.

- Россия, очевидно, единственная страна в мире, в которой диагноз ХСН не является самостоятельным, а раз такого заболевания не существует (оно может лишь быть осложнением чего-либо), значит, и больные с ХСН не попадают в число тех, которые официально наблюдаются кардиологами. Статистики по распространенности и лечению ХСН у нас нет. Иными словами, в России больные

с ХСН еще чаще, чем на Западе, лечатся участковыми терапевтами. Здесь можно обратиться к результатам первого этапа исследования IMPROVEMENT HF (улучшение в лечении и диагностике ХСН), проводившегося в 14 европейских странах, в том числе и в России, при организационной и финансовой поддержке фармацевтической группы SERVIER. По условиям, в каждой из стран-участниц были определены 10 регионов (5 городских и 5 сельских), в которых компьютер случайно определил реальных врачей-терапевтов, которые вошли в исследование. Эти врачи заполнили специальные опросники о том, как они понимают проблемы диагностики и лечения ХСН. Затем независимая комиссия проверила истории болезни пациентов с ХСН, которых лечили эти участковые терапевты. Это позволило объективно оценить степень знаний врачей-терапевтов о диагностике и лечении ХСН и применении этих знаний на практике. Результаты этого исследования стали первым в истории российской кардиологии обращением к реальной практике лечения ХСН. Это исследование показало, что среди пациентов с выраженной декомпенсацией 62,7% находились под наблюдением кардиологов. А среди пожилых (старше 70 лет) больных лишь 49% когда-либо наблюдались специалистами-кардиологами.

- Россия остается единственной страной в мире, где официально не используется общепризнанная функциональная классификация ХСН. Итоги уже упоминавшегося исследования IMPROVEMENT HF это убедительно подтвердили. Среди участковых терапевтов 57,1% знакомы с этой классификацией и лишь 10,2% (!) применяют ее на практике. Незначительно лучше обстоят дела и в городе: 85,2% терапевтов знакомы с классификацией и лишь 30,2% ее применяют. А ведь это основной инструмент суммарной оценки и, главное, **динамики состояния** больного с ХСН в процессе лечения.
- К сожалению, информационная обеспеченность врачей первичного звена в нашей стране все еще низка, хотя в последние годы, в основном при помощи фармацевтических компаний, проводится беспрецедентная программа обучения врачей, и эти усилия уже дают первые плоды. Это зафиксировали и некоторые результаты исследования IMPROVEMENT HF, о которых более подробно будет сказано далее.
- Из всех видов фармакоэкономического анализа единственным признаваемым в нашей стране по-прежнему является учет стоимости лекарств. Следовательно, традиция лечить по старинке - дешево и просто (гликозидами и мочегонными) - остается господствующей, и все новые веяния пробивают себе дорогу с трудом и большим опозданием. Тогда как стоимость лекарств не превышает 1/10 затрат на лечение ХСН (см. рис.1 на стр. 11).
- До сих пор считается, что легче неоднократно и длительно лечить больного в стационаре, чем назначить рациональную терапию. По данным, представленным на Европейском конгрессе по ХСН в 1999 г., Россия явно выделяется по длительности нахождения в стационаре больных с обострением декомпенсации (рис. 2), а ведь это основная причина роста затрат на лечение больных с декомпенсацией.

Точной статистики о числе пациентов с ХСН в России нет, но, опираясь на имеющиеся в мире данные, можно предположить, что их не менее 3 - 3,5 млн человек. Это только пациенты со сниженной насосной функцией ЛЖ и явными симптомами декомпенсации. По данным статистики, примерно столько же пациентов имеют симптомы ХСН при нормальной систолической функции сердца и вдвое больше с бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Так что речь идет о 12-14 млн больных в России. Причем число больных с ХСН продолжает расти.

1.3. Необходимость рекомендаций по лечению ХСН

Для того чтобы попытаться реально улучшить ситуацию, очевидной представляется необходимость опубликования рекомендаций (или регистров, формуляров) по лечению ХСН. Самым простым выглядит попытка перевести и адаптировать к условиям России одну из изданных в период с 1995 по 1999 г. Международных рекомендаций по лечению ХСН. Наиболее известными являются рекомендации, изданные в США в 1994 и 1995 гг., рекомендации Гериатрического Консулата ВОЗ 1996 г., рекомендации Рабочей группы по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 1997 г. В 1999 г. в США опубликован очередной вариант рекомендаций по лечению ХСН под эгидой специально созданного Консультативного Консулата по улучшению прогноза ХСН в национальном масштабе (ACTION HF). В сильно сокращенном виде последний документ опубликован в журнале <Клиническая фармакология и фармакотерапия>. Однако и на этом пути, к сожалению, очень много подводных камней.

Практика показала, что большинство подобных рекомендаций остается невостребованным (или мало востребованным). Если подобные материалы изложены подробно с учетом реальной клинической практики, что действительно полезно для практикующих врачей, то они занимают слишком большой объем и трудно усваиваются. Если же они написаны конспективно, то порождают у врачей, которым адресованы, больше вопросов, чем предлагают ответов. И, наконец, **рекомендации по лечению во всех случаях должны иметь ярко выраженную национальную окраску и учитывать национальные особенности**. Так, рекомендации по лечению ХСН, опубликованные в приложении к февральскому номеру Американского журнала кардиологии 1999 г., о которых шла речь выше, даже в названии подчеркивают **национальный** характер. В соответствующих разделах мы более подробно остановимся на тех случаях, когда слепое следование рекомендациям из США или Европы для наших больных невозможно и даже опасно. Это касается прежде всего расхождения в дозах применяемых препаратов или излишней приверженности к каким-то специальным препаратам или способам терапии. Но более важно другое. Необходимо учитывать систему подготовки врачей в России, ориентирующую на использование традиций отечественной медицинской школы, предусматривающей индивидуальный клинический подход к каждому пациенту, гораздо более осмысленный, чем на Западе. С другой стороны, можно с горечью констатировать, что далеко не все результаты последних исследований, изменивших представления о ХСН, достаточно хорошо известны практикующим врачам в России. Поэтому мы попытались создать некий симбиоз. В представленный текст вошли материалы формуляра по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (естественно, лишь раздела по лечению ХСН), обсуждаемые и рекомендованные к опубликованию Национальным конгрессом "Человек и лекарство". Эта краткая, **официальная часть будет выделена жирным курсивом и восклицательным знаком на полях**. А каждый раздел формуляра будет объяснен и проиллюстрирован дополнительно, что даст возможность в зависимости от наличия времени и потребности воспользоваться либо кратким конспектом, либо полным текстом.

В предложенном варианте рекомендаций мы учли, что для России это едва ли не первый подобный опыт, поэтому сознательно некоторые разделы рассмотрели более подробно, чем требует сухой официальный документ. В изложении мы максимально ориентировались на те вопросы, которые обычно возникали у практических врачей после лекций по ХСН, прочитанных во многих регионах России. В качестве приложения помещены акронимы и переводы названий наиболее известных исследований по лечению ХСН, результаты которых являются базой для формирования современных принципов лечения ХСН.

Раздел 2. Определение понятия ХСН, причины развития, патогенез, классификация и цели терапии

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев

2.1. Определение понятия и причины развития ХСН

ХСН - это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к снижению насосной функции сердца (хотя и не всегда), дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.

Следует помнить, что выраженность симптомов ХСН может быть совершенно различной - от минимальных проявлений, возникающих только при выполнении значительных нагрузок, до тяжелой одышки, не оставляющей пациента даже в состоянии покоя. Как говорилось в разделе 1.2, число пациентов с ранними проявлениями ХСН в несколько раз больше, чем тяжелых пациентов, требующих лечения в стационаре. Для больных, имеющих снижение насосной функции ЛЖ [определяемое как величина фракции выброса (ФВ) менее 40%] без явных симптомов ХСН, применяется специальное определение - **бессимптомная дисфункция ЛЖ**.

Рис 3.



С другой стороны, ХСН - это прогрессирующий синдром, и те пациенты, которые сегодня имеют лишь скрытую ХСН, в течение 1 - 5 лет могут перейти в группу самых тяжелых больных, плохо поддающихся лечению. Поэтому **ранняя диагностика ХСН и дисфункции ЛЖ, а следовательно, и раннее начало лечения таких больных - залог успеха в лечении сердечной недостаточности.**

К сожалению, в России крайне редко встречаются диагнозы начальных стадий ХСН, что свидетельствует о недооценке практическими врачами тяжести этого синдрома. Так, по данным исследования IMPROVEMENT HF, среди больных с ХСН, наблюдавшихся участковыми терапевтами, лишь около 9% имели начальную стадию болезни (I функциональный класс - ФК), что намного ниже, чем в реальности. Синдром ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Но **главными причинами ХСН, составляющими более половины всех случаев, являются ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) или сочетание этих заболеваний.** Данные Фремингемского исследования свидетельствуют:

- главной причиной ХСН является коронарная (ишемическая) болезнь сердца - по 40% у мужчин и женщин;
- на втором месте идет АГ - 37% у женщин и 30% у мужчин.

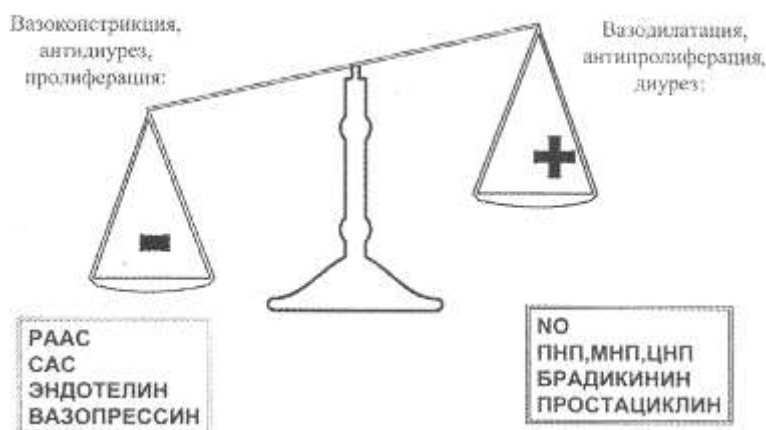
Кроме того, часть больных имеет сочетание ИБС и АГ. Конечно, учитывая крайне высокий уровень своевременной коррекции приобретенных и клапанных пороков сердца в США, эта статистика отличается от российской. Однако, несмотря на это, основные тенденции сохраняются и в России. По данным главного медицинского управления Москвы (Л.Б.Лазебник), в 1997 г. анализ этиологии ХСН по итогам вызовов скорой медицинской помощи показал:

- главной причиной ХСН является ИБС - 70% всех случаев, причем 59% больных имели сочетание ИБС и АГ, что позволяет считать АГ второй главной причиной декомпенсации сердечной деятельности;
- на третьем месте находятся клапанные пороки сердца - 15%;
- на четвертом - кардиомиопатии - 8%.

Все другие причины были весьма редкими и составили в сумме не более 7%. При ИБС развитие **острого инфаркта миокарда (ОИМ)** с последующим очаговым снижением сократимости миокарда и дилатацией полости ЛЖ (ремоделирование) является наиболее частой причиной ХСН. При длительно существующей хронической коронарной недостаточности без инфаркта миокарда может прогрессировать потеря жизнеспособности миокарда, диффузное снижение сократимости (<спящий> или гибернирующий миокард), дилатация камер сердца и развитие симптомов ХСН. Эта ситуация трактуется в мире как **ишемическая кардиомиопатия**. При АГ изменения миокарда ЛЖ, получившие название "**гипертоническое сердце**", также могут быть причиной ХСН. Постепенно развивается гипертрофия миокарда, выражающаяся в виде утолщения стенок с повышением их ригидности. Причем у многих таких больных долгое время сохраняется нормальная сократимость миокарда и ФВ ЛЖ и причиной декомпенсации могут быть нарушения диастолического наполнения сердца (ЛЖ) кровью.

Из-за недостаточной распространенности хирургической коррекции приобретенные (чаще всего ревматические) **клапанные пороки сердца занимают третье место среди причин ХСН** в России. Это свидетельствует о недостаточном радикализме практикующих терапевтов, нередко не направляющих таких больных на хирургическое лечение. С современных позиций наличие клапанного порока сердца в подавляющем проценте требует обязательного хирургического лечения, а наличие стенозов клапанов является прямым показанием к операции вне зависимости от приводящих причин (возраст, длительность болезни, степень декомпенсации). В таких случаях задача терапевта предельно проста - устранить в максимально возможной степени явления задержки жидкости и оптимально подготовить пациента к хирургическому лечению.

Рис. 4. Роль (баланс) нейрогормонов в патогенезе ХСН



Следующей распространенной причиной ХСН являются кардиомиопатии неишемической этиологии. Эта разнородная группа включает в себя как идиопатическую дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), так и специфические, из которых наибольшее распространение имеют кардиомиопатия как исход миокардита и алкогольная кардиомиопатия.

Другие заболевания сердечно-сосудистой системы реже приводят к развитию ХСН, хотя, как говорилось выше, декомпенсация сердечной деятельности может быть финалом любого заболевания сердца и сосудов.

2.2. Патогенез и характеристика разных форм ХСН

2.2.1. От заболевания сердца до активации тканевых нейрогормонов

Принципиальная <новизна> современных представлений о патогенезе ХСН связана с тем фактом, что далеко не все больные имеют симптомы декомпенсации в результате снижения насосной (пропульсивной) способности сердца. На рис. 3 представлена современная схема патогенеза ХСН. Из этой схемы очевидно, что тремя ключевыми событиями на пути развития и прогрессирования ХСН являются:

- заболевание сердечно-сосудистой системы;
- снижение сердечного выброса (у большинства больных);
- задержка натрия и избыточной жидкости в организме.

После заболевания сердечно-сосудистой системы (например, при АГ, хронической форме ИБС, ДКМП, после перенесенного миокардита или формирования порока сердца) может пройти достаточно большой период времени до снижения сердечного выброса (СВ). Хотя при остром крупноочаговом инфаркте миокарда время между возникновением заболевания, снижением СВ и появлением симптомов острой сердечной недостаточности может исчисляться часами и даже минутами. Но в любом случае уже на самой ранней стадии включаются компенсаторные механизмы для сохранения нормального СВ. С точки зрения современной теории основную роль в активизации компенсаторных механизмов (тахикардия, механизм Франка - Старлинга, констрикция периферических сосудов) играет **гиперактивация локальных или тканевых нейрогормонов.**

Рис. 5. Схема ремоделирования ЛЖ и “двойной” механизм действия ИАПФ (на А-II и БК)



Очень важно представлять себе, что гиперактивация тканевых нейрогормональных систем имеет место с самых ранних стадий ХСН и нередко превосходит по времени увеличение концентраций циркулирующих нейрогормонов. Сотрудником нашей группы Ю.М.Лопатиным были проведены тщательные исследования, полностью подтвердившие это положение. У пациентов с начальной ХСН I ФК серийно измерялась концентрация различных нейрогормонов. Было выявлено, что активность ренина плазмы (АРП) была повышена лишь у 3,3%, концентрация альдостерона (АЛД) - у 17,2%, содержание норадреналина (НА) - у 26,7%, а концентрация тканевого, синтезирующегося клетками миокарда предсердного натрийуретического фактора (ПНФ) - у 63,3% (!) больных с доклинической стадией ХСН. В дальнейшем показатели сравнивались и у больных с тяжелой декомпенсацией, преобладала активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), АЛД и НА.

2.2.2. Баланс различных нейрогормональных систем в норме и при ХСН

На самом деле в организме имеется система сдержек и противовесов и все основные нейрогормональные системы можно разделить условно на вызывающие вазоконстрикцию, пролиферацию (ремоделирование органов) и антидиурез и противодействующие им вазодилатирующие, диуретические и антипролиферативные (тормозящие ремоделирование) системы (рис.4). Как видно, с одной стороны (условно негативной) находятся симпатико-адреналовая система (САС) и ее эффекторы НА и адреналин и РААС и ее эффекторы ангиотензин II (А II), а также эндотелин, вазопрессин. С другой стороны им противостоят система натрийуретических пептидов, брадикинин (БК), вазодилатирующие простагоиды, оксид азота (NO) и некоторые другие. У здорового человека весы, изображенные на рис. 4, находятся в равновесии. При появлении признаков ХСН эти весы начинают склоняться в левую сторону, а при прогрессировании декомпенсации вазоконстрикторные, антидиуретические и пролиферативные (вызывающие ремоделирование органов-мишеней) системы полностью превосходят оппонентов. Причем, как было сказано в предыдущем разделе, у пациентов с минимальной выраженностью ХСН активность вазодилатирующих, диуретических систем (например, натрийуретических факторов) достаточно высока. Однако <запас прочности> этих систем намного ниже, чем у онтогенетически гораздо более старых и соответственно мощных вазоконстрикторных, пролиферативных САС и РААС. Именно нарушение равновесия в активности нейрогормональных систем и является одним из важнейших <приводных ремней> в процессе формирования ХСН.

Рис. 6. Структура миокарда в норме и при ХСН

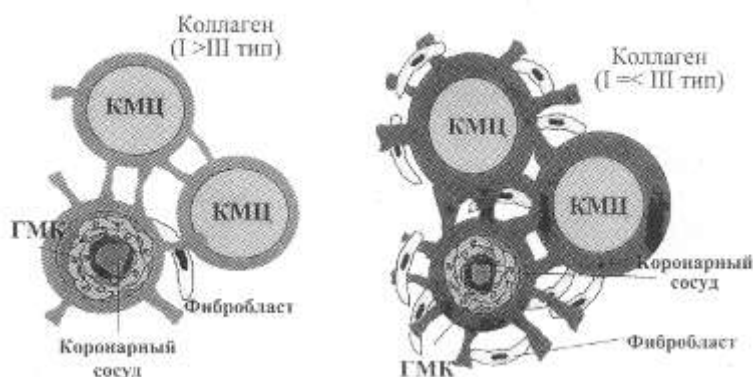
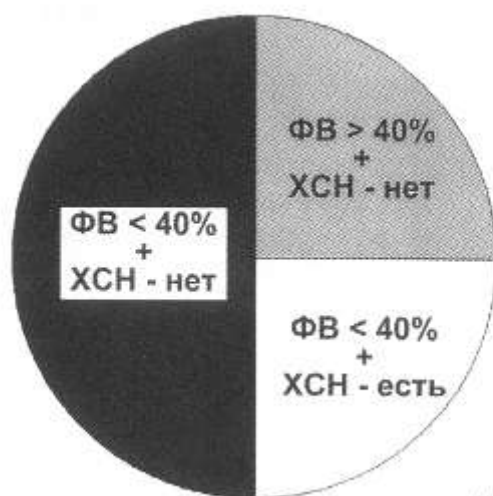


Рис. 7. “Правило половинок” в лечении ХСН



N. Sharpe & R. Doughty, 1998

2.2.3. Двоякая роль нейрогормонов в патогенезе ХСН.

Ремоделирование сердца

На первом этапе гиперактивация нейрогормонов, сопровождающаяся наклоном равновесия в сторону САС и РААС, эндотелина и вазопрессина, стимулирует защитные механизмы. Развиваются так называемая компенсаторная или <тоногенная> дилатация ЛЖ, компенсаторная гипертрофия его миокарда и компенсаторная тахикардия. Это все хорошо известно из классической физиологии и учебника <Внутренние болезни> А.Л.Мясникова, который на протяжении 40 лет являлся основным пособием подготовки врачей-интернистов как в СССР, так и в России. Сегодня мы лишь более детально представляем себе механизмы, которые определяют физиологический ответ на имеющуюся угрозу снижения СВ вследствие развития заболевания сердца. Это схематично проиллюстрировано на рис. 5. В норме сохраняются баланс стимулирующих пролиферацию клеток и ремоделирование органов нейрогормональных систем (в основном РААС+САС) и противостоящих им антипролиферативных (в основном БК+NO). ЛЖ не имеет дилатации, индекс относительной толщины стенок (ИОТС) к диаметру желудочка приближается к 0,45 и сохраняется его эллипсоидная форма. Индекс сферичности (ИСФ) составляет 0,59. Это свидетельствует о том, что короткая ось желудочка в 1,6 раза меньше длинной. Уже при ранних стадиях развития ХСН картина кардинально меняется (см. левую часть рис. 5). Вазоконстрикторные и пролиферативные нейрогормональные системы (РААС и САС) активируются и начинают преобладать над контргормонами (БК+NO). ЛЖ дилатируется, при этом толщина его стенок не меняется, но отношение к диаметру желудочка снижается в полтора раза (с 0,45 до 0,3). Желудочек

становится более шаровидным, длинная ось превосходит короткую уже лишь в 1,4 раза (при норме в 1,6) и ИСФ равен 0,73. Этот процесс можно назвать адаптивным (компенсаторным) ремоделированием.

Рис. 8. Динамики толерантности к нагрузкам и максимального потребления кислорода у больных с ХСН и разными ФК

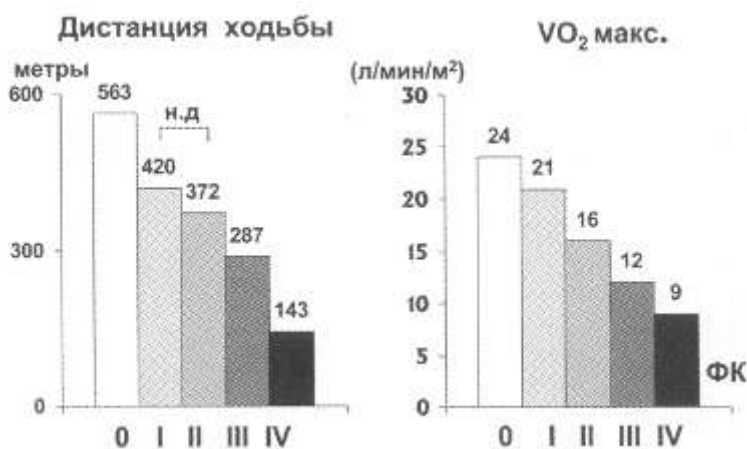


Рис. 9. Градации качества жизни (Миннесотский опросник) в зависимости от ФК ХСН

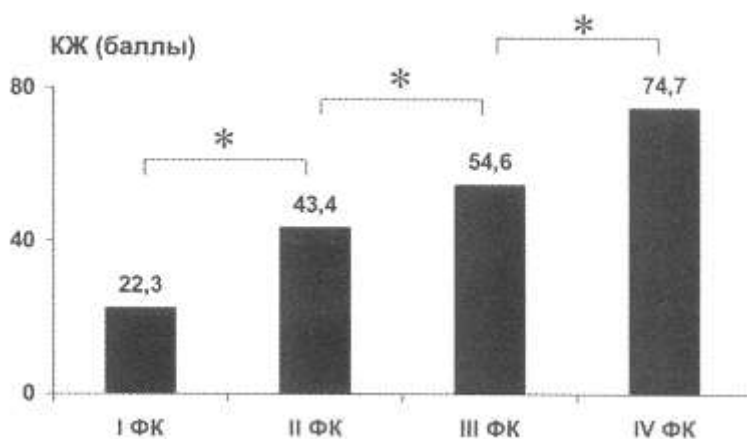


Таблица 1. Параметры физической активности и потребления кислорода у больных с различными ФК ХСН (по NYHA)

ФК	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Потребление кислорода, мл/мин/м ²
0	≥551	≥22,1
I	426-550	18,1-22,0
II	301-425	14,1-18,0
III	151-300	10,1-14,0
IV	≤150	≤10,0

Проблема заключается в том, что <запущенный> механизм гиперактивации нейrogормонов является необратимым патофизиологическим процессом. Так как гормональные сдвиги происходят локально практически во всех жизненно важных органах больного, то ХСН - это с самого начала (еще до развития застойных изменений) генерализованное заболевание с поражением сердца, почек, периферических сосудов, скелетной мускулатуры и других органов. Особенно важным для прогрессирования ХСН является ремоделирование сердца (кардиомиоцитов). Повышение локального синтеза гормонов приводит к активации провоспалительных цитокинов и протоонкогенов. Именно эти субстанции стимулируют

развитие гипертрофии кардиомиоцитов и поражение их мембран, причем важную роль в изменениях миокарда играет именно воспалительный компонент. Развивающийся оксидативный стресс определяет, во-первых, электрическую нестабильность живых кардиомиоцитов, а во-вторых, стимулирует развитие гибернации миокарда. Это состояние (спячка), при котором кардиомиоциты живы, но активно не сокращаются, не реагируют на внешние стимулы и не участвуют в работе сердца как насоса. Продолжающееся состояние оксидативного стресса приводит к резкой активизации апоптоза, программируемой гибели кардиомиоцитов. Кроме того, повышение локального синтеза альдостерона приводит к активации фибробластов и избыточной продукции межклеточного коллагенового матрикса. Схематично это показано на рис. 6. Как видно, синтез коллагена фибробластами не только увеличивается количественно, но и изменяется качественно. Происходит замена тонких, являющихся каркасом, объединяющим сокращение отдельных кардиомиоцитов (КМЦ) в слаженную работу сердца как насоса, коллагеновых нитей I (нормального) типа в толстые, перекрученные и нарушающие слаженную работу сердца нити коллагена III (патологического) типа. При этом увеличивается расстояние между гипертрофированными и требующими большего количества кислорода КМЦ и питающими их капиллярами. Сами капилляры тоже подвергаются ремоделированию, при котором происходит гипертрофия гладкомышечных клеток (ГМК) и увеличивается отношение толщины стенки сосуда к его просвету (более подробно о ремоделировании сосудов см. раздел 3.3.1). В итоге прогрессирует гипоксия миокарда. Кроме этого, резкое повышение локального синтеза НА, усиливающего кальциевый насос клеток миокарда, сопровождается некрозом части КМЦ. В итоге, как шагреневая кожа, сжимается зона нормально сокращающегося миокарда, нарастают дилатация полостей сердца и истончение стенок. Этот процесс носит название ремоделирования сердца, при ХСН называется <кардиомиопатией перегрузки> и не зависит от исходной причины, вызвавшей развитие декомпенсации.

Таблица 2. Шкала оценки клинического состояния больного с ХСН (модификация В.Ю.Мареева, 2000)

1. Одышка: **0 - нет, 1 - при нагрузке, 2 - в покое**
2. Изменилась ли за последнюю неделю масса тела: **0 - нет, 1 – увеличилась**
3. Жалобы на перебои в работе сердца: **0 - нет, 1 – есть**
4. В каком положении находится в постели: **0 - горизонтально, 1- с приподнятым головным концом (2+ подушки), 3 – сидя**
5. Набухшие шейные вены: **0 - нет, 1 - лежа, 2 – стоя**
6. Хрипы в легких: **0 - нет, 1 - нижние отделы (до 1/3), 2 -до лопаток (до 2/3), 3 - над всей поверхностью легких**
7. Наличие ритма галопа: **0 - нет, 1 – есть**
8. Печень: **0 - не увеличена, 1 - увеличение до 5 см, 2 - более 5 см**
9. Отеки: **0 - нет, 1 - пастозность, 2 - отеки, 3 – анасарка**
10. Уровень систолического АД: **0 - более 120, 1 - от 100 до 120, 2 - менее 100 мм рт.ст.**

Без специального воздействия остановить эти <бомбы с часовым механизмом>, заложенные во всех органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, периферических сосудах, невозможно. Равновесие окончательно смещается в сторону систем, стимулирующих тахикардию, сократимость, пролиферацию клеток, ремоделирование сердца, почек, сосудов, скелетной мускулатуры и других жизненно важных органов (см. правую часть рис. 5). В итоге со временем кратковременная компенсаторная активация тканевых нейрогормональных систем переходит в свою противоположность - хроническую гиперактивацию. **Хроническая гиперактивация тканевых нейрогормонов сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции ЛЖ (ремоделирование).** В том же разделе по патофизиологии сердечной недостаточности А.Л.Мясников писал о развитии патологической <миогенной> дилатации полости ЛЖ, патологической гипертрофии миокарда, хотя отношение толщины стенок ЛЖ к его диаметру не увеличивается. Как

видно на рис. 5, ЛЖ приобретает форму тонкостенного (ИОТС < 0,3) шара (длинная ось левого желудочка лишь в 1,1 раза больше короткой, и ИСФ равен 0,87). Это состояние характеризуется как дезадаптивное (патологическое) ремоделирование. Постепенно снижается СВ, но классических проявлений ХСН в этот период времени выявить, как правило, еще не удается. У больных имеются симптомы самых ранних стадий ХСН, которые выявляются лишь при применении специальных нагрузочных тестов. Эти факты были выявлены и подробно описаны Н.М.Мухарлямовым, Л.И.Ольбинской и соавт. Такое состояние получило название скрытой или начальной стадии ХСН (верхний круг на рис.3 на стр. 18). **Важно помнить, что однотипные изменения миокарда, получившие название <кардиомиопатия перегрузки>, регистрируются у всех больных с ХСН вне зависимости от причин, вызвавших ее.**

Таблица 3. Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ)

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:	
1. Отеков голеней, стоп	0,1,2,3,4,5
2. Необходимости отдыхать днем	0,1,2,3,4,5
3. Трудности подъема по лестнице	0,1,2,3,4,5
4. Трудности работать по дому	0,1,2,3,4,5
5. Трудности с поездками вне дома	0,1,2,3,4,5
6. Нарушений ночного сна	0,1,2,3,4,5
7. Трудности общения с друзьями	0,1,2,3,4,5
8. Снижения заработка	0,1,2,3,4,5
9. Невозможности заниматься спортом, хобби	0,1,2,3,4,5
10. Сексуальных нарушений	0,1,2,3,4,5
11. Ограничений в диете	0,1,2,3,4,5
12. Чувства нехватки воздуха	0,1,2,3,4,5
13. Необходимости лежать в больнице	0,1,2,3,4,5
14. Чувства слабости, вялости	0,1,2,3,4,5
15. Необходимости платить	0,1,2,3,4,5
16. Побочного действия лекарств	0,1,2,3,4,5
17. Чувства обузы для родных	0,1,2,3,4,5
18. Чувства потери контроля	0,1,2,3,4,5
19. Чувства беспокойства	0,1,2,3,4,5
20. Ухудшения внимания, памяти	0,1,2,3,4,5
21. Чувства депрессии	0,1,2,3,4,5
Варианты ответов: 0 - нет; 1 - очень мало; ... 5 - очень много (Наивысшее качество жизни - 0 баллов; наиболее низкое - 105 баллов)	

В дальнейшем развитие симптомов ХСН вследствие задержки натрия и избыточного количества жидкости (одышка, удушье, кровохарканье, набухание шейных вен, увеличение размеров печени, периферические отеки) происходит по классическому пути, указанному в виде нижнего круга на схеме (рис. 3). Как видно, после снижения насосной функции сердца происходит вовлечение в патологический процесс других органов и систем, прежде всего почек, что поддерживается активацией циркулирующих нейрогормонов, в основном НА, А II, АД. **Хроническая гиперактивация**

циркулирующих нейрогормональных систем сопровождается развитием клинических симптомов ХСН по одному или обоим кругам кровообращения. При этом важно помнить, что изменения в органах-мишенях имеют двоякий характер: 1) застой и недостаточное кровоснабжение из-за изменений сердца; 2) локальное ремоделирование в связи с хронической гиперактивацией нейрогормонов. Поэтому устранение лишь одной из этих причин (даже пересадка сердца) не позволит вернуть больного в состояние здоровья. Потребуется обязательное воздействие на хронически гиперактивированные локальные нейрогормональные системы.

2.2.4. Правило <половинок>, диастолическая ХСН

Из рис. 3 (стр. 18) видно, что у части больных лишь развитие выраженной диастолической дисфункции приводит к прогрессированию расстройств нейрогуморальной регуляции с вовлечением в процесс циркулирующих гормонов и появлению задержки жидкости и явных признаков декомпенсации при сохраненном СВ. Как правило, наибольшую часть этой группы составляют пациенты с АГ. У этих больных длительное наличие повышенного давления сопровождается развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, утолщением его стенок. Одновременно увеличивается ригидность миокарда ЛЖ и нарушается его заполнение кровью в диастолу, что может сопровождаться появлением признаков ХСН при нормальном СВ. Таким образом, не все больные с симптомами ХСН имеют одинаковый механизм развития синдрома. Можно выделить три основных типа пациентов. Как видно из рис. 7, лишь половина больных с ХСН имеют явные симптомы декомпенсации сердечной деятельности (серый и белый сектора, составляющие правую половину круга), в то время как у оставшейся части, несмотря на снижение насосной функции сердца, явные признаки декомпенсации отсутствуют. Среди больных с явными проявлениями декомпенсации лишь половина имеет сниженный СВ (белый сектор), а у другой половины диагностируется диастолическая дисфункция ЛЖ. Эта схема получила название "правило половинок". Она показывает, что пациенты с развернутой картиной декомпенсации, застойными явлениями - это лишь видимая часть айсберга, составляющая не более четверти всех пациентов с ХСН. В связи с этим Рабочая группа по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов придает особое значение пониманию врачами общей практики концепции систолической и диастолической ХСН, особенно проблем ранней ХСН. **Одна из основных задач сегодня - это понимание того, что чем раньше начнется лечение больного с ХСН, тем большим будет эффект.** В начале терапия должна быть направлена не на устранение симптомов декомпенсации как таковых (которые обычно выражены минимально), а на защиту органов-мишеней с целью замедления прогрессирования болезни. К сожалению, в России эти концепции пока не получили широкого распространения. По данным исследования IMPROVEMENT HF, в России только 38,8% терапевтов, работающих в сельской местности, и 53,1% <врачей - горожан> различают понятия систолической и диастолической ХСН. Поэтому наиболее подверженной лечению остается примерно четверть больных с ХСН, имеющих явные симптомы болезни и дилатированное, плохо сокращающееся сердце. Конечно, эти пациенты требуют активного лечения, но вернуть их в состояние даже относительного здоровья гораздо труднее, чем тех, которые исходно имеют начальные проявления ХСН. Приходится с горечью констатировать, что часть (и не маленькая!) больных (с дилатированным сердцем, умеренной дисфункцией ЛЖ и не имеющих признаков ХСН) не лечится. Этим несчастным мы как бы говорим: <Подождите, когда появятся симптомы ХСН (одышка, отеки), и после этого мы приступим к лечению>. Изменение подобного стереотипа - ключевой момент в изменении стратегии лечения ХСН.

2.3. Классификация ХСН

Наиболее удобна и отвечает запросам практики функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), предполагающая выделение четырех ФК по способности больных переносить физические нагрузки. Эта классификация рекомендована к использованию ВОЗ и применяется почти во всех странах мира.

Как хорошо известно, любая классификация в определенной степени условна и создается для того, чтобы разграничить либо причины болезни, либо варианты течения, либо проявления заболевания по степени тяжести, возможностям лечения и т.п. Смысл классификации - это дать врачам в руки ключи к лучшей диагностике и лечению того или иного заболевания. Самая блестящая идея о создании совершенной классификации обречена на провал, если она не нужна или слишком сложна и запутанна. И наоборот, если классификация легко воспринимается, то она живет, несмотря на то что и принципы, положенные в ее основу, не идеальны, да и некоторые положения могут вызывать споры.

2.3.1. Отечественная классификация ХСН

Лучшим примером такого типа является отечественная классификация ХСН (недостаточности кровообращения), созданная В.Х.Василенко и Н.Д. Стражеско. Эта классификация была принята на XII Всесоюзном съезде терапевтов в 1935 г. Можно смело сказать, что это было достижением русской медицинской школы, так как классификация оказалась первой, в которой была сделана попытка систематизировать характер изменений, стадийность процесса и проявления ХСН. Мы сознательно не проводим грани между ХСН (как обозначает этот синдром весь медицинский мир) и недостаточностью кровообращения (как это было принято именовать в СССР, а теперь в России), принимая их как синонимы.

Классификация В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско предполагала выделение трех стадий ХСН:

СТАДИЯ I - начальная, скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся только при физической нагрузке (одышка, сердцебиение, чрезмерная утомляемость). В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена.

СТАДИЯ II - выраженная длительная недостаточность кровообращения, нарушения гемодинамики (застой в малом и большом круге кровообращения) выражены в покое.

период А - признаки недостаточности кровообращения в покое выражены умеренно. Нарушения гемодинамики лишь в одном из отделов сердечно-сосудистой системы (в большом или малом круге кровообращения).

период Б - окончание длительной стадии, выраженные гемодинамические нарушения, в которые вовлечена вся сердечно-сосудистая система (и большой, и малый круг кровообращения).

СТАДИЯ III - конечная, дистрофическая с тяжелыми нарушениями гемодинамики, стойкими изменениями обмена веществ и необратимыми изменениями в структуре органов и тканей.

Сразу очевидно, что эта классификация имеет ограничения и недостатки. В основу выделения стадий заложены разные принципы, тогда как именно единый принцип и должен пронизывать и объединять любую систематизацию.

Стадия I выделена по чисто функциональному признаку - наличию проявлений скрытой ХСН, появляющейся при нагрузке. Это близко к классификации НУНА, о которой речь пойдет позже.

Стадия II определена по выраженности и распространенности проявлений недостаточности кровообращения. Различия между периодами <А> и <Б> в том, имеется ли проявление застойных явлений лишь в одном круге кровообращения или в обоих. Принципом выделения стадии III определено наличие необратимых структурных изменений в органах и тканях, т.е. морфология. Это наиболее запутанная с практической точки зрения часть классификации, так как далеко не всегда можно с уверенностью

говорить о необратимости изменений в органах-мишенях до того, как проведено достаточно агрессивное лечение. Ведь иногда устранение декомпенсации (особенно при использовании современных препаратов, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента - ИАПФ) позволяет восстановить функции сердца, печени и почек даже при их критическом поражении.

Таким образом, в одной классификации сплелось три различных принципа, и стадийность процесса выглядит совсем неочевидной. К примеру, при митральном стенозе наличие кардиогенного пневмосклероза (формальные признаки недостаточности III стадии) совсем необязательно сочетается с недостаточностью по двум кругам кровообращения (формальные признаки более легкой IIБ) стадии.

Кроме того, классификация выглядит застывшей, не учитывающей динамики процесса. Если, к примеру, больному ставится диагноз ХСН IIБ стадии при наличии обширных застойных явлений, то этот диагноз окончателен и будет сохраняться даже после проведения терапии. Хотя известно, что нередко активное лечение позволяет настолько устранить симптомы недостаточности кровообращения, что впору диагностировать у того же пациента ХСН I стадии. Это крайне осложняет освидетельствование больного с ХСН во ВТЭК, которая хочет видеть признаки соответствующей стадии заболевания непосредственно во время освидетельствования пациента.

Однако, несмотря на все условности и разночтения, неизбежные при любом ранжировании тяжести болезни, классификация В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско вошла <в плоть и кровь> российских медиков и выдержала проверку временем. Можно сказать, что именно попытка рассмотреть в ней динамику патологического процесса, а не просто толерантности к физическим нагрузкам и привлекает практикующих терапевтов и кардиологов. С другой стороны, отход от оценок функционального состояния больного приводит к тому, что диагноз ХСН I стадии в России ставится крайне редко (по итогам исследования IMPROVEMENT HF в 9,8% случаев среди пациентов моложе 70 лет и в 8,0% случаев среди пациентов старше 70 лет). В то время как по мировой статистике 50 - 55% всех больных с ХСН имеют легкую степень болезни.

За многие годы делались неоднократные попытки пересмотреть и дополнить существующую классификацию. Изменения можно свести к выделению дополнительных периодов в I и III стадиях ХСН, получивших название IA и IIIA стадии соответственно.

Период А в I стадии - доклиническая ХСН. Жалоб больные практически не предъявляют, но при физической нагрузке отмечается некоторое снижение ФВ и увеличение конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, т.е. ухудшение гемодинамики, провоцируемое функциональными нагрузочными пробами.

Физиологический смысл выделения доклинической стадии ХСН очевиден, и при высоком уровне охвата населения диспансерным наблюдением оно помогало бы раннему выявлению первых признаков ХСН. Однако, как уже говорилось, в России не в почете определение даже I стадии ХСН, так что выделение еще более легкой IA стадии, к сожалению, не вошло в практику. Сказалась и необходимость инструментального обеспечения для столь ранней диагностики ХСН. После завершения исследования IMPROVEMENT HF мы можем опираться на факты использования инструментальных методов исследования у больных с ХСН. Выяснилось, что даже сегодня, несмотря на то что, например, эхокардиография выполняется у 92,5% больных с ХСН моложе 70 лет, ФВ ЛЖ измеряется лишь у 33,5% из них. У пациентов старше 70 лет эти показатели еще хуже и ФВ измеряется в 19,4% случаев. Интересно, что при измерении ФВ в 84,8% она превышала 40%, иными словами, не менее 26% всех больных с ХСН имели диастолическую ХСН, выраженность которой была умеренной. Эти цифры никак не соответствуют частоте диагностики I ФК ХСН только у 8 - 10% больных, обследованных по программе IMPROVEMENT HF. Если же говорить не об эхокардиографии, а о пробах с физическими нагрузками, необходимыми для выявления начальных признаков ХСН, то положение гораздо хуже. Эти методики применяются при ХСН крайне редко, хотя, как

будет сказано далее, это один из наиболее простых и доступных методов обследования больных с ХСН.

Период А в III стадии характеризуется выраженными признаками ХСН в покое, наличием распространенных явлений декомпенсации по двум кругам кровообращения и расстройствами гемодинамики. Однако при активной комплексной терапии удается существенно устранить выраженность застоя, стабилизировать гемодинамику и постепенно восстановить функции жизненно важных органов. Стадия ШБ при этом соответствует III стадии классической классификации, приведенной выше. Это дань появлению новых высокоэффективных методов лечения, которые позволяют выводить из декомпенсации пациентов, ранее казавшихся безнадежными. Инициатива в выделении этой стадии принадлежит Н.М.Мухарлямову, и надо признать, что такая дополнительная градация тяжести заболевания оказалась наиболее удачной из всех дополнений к традиционной классификации ХСН, успешно отвечающей на одно из основных критических замечаний, обращенных к старой (в понимании - выдержанной) классификации. Выделение ША стадии ХСН по существу - попытка внести в Российскую классификацию ХСН оценку динамики состояния больного в процессе лечения. Это очевидный <мостик> между классификациями В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско и функциональной классификацией NYHA.

2.3.2. Функциональная классификация ХСН

Почему же в последние годы так много обсуждений вокруг хорошо апробированной и столь любимой врачами классификации ХСН, которая, несмотря на все недостатки, вполне применима и с дополнениями очерчивает практически все стадии ХСН, от самых легких до самых тяжелых? На это имеется два ответа:

- пользоваться функциональной классификацией, очевидно, проще и удобнее с точки зрения контроля динамики процесса и физических возможностей пациента. Это доказало успешное применение функциональной классификации ИБС, тоже с трудом пробивавшей себе дорогу в умах и сердцах российских докторов,

- <не может один солдат идти в ногу, а весь взвод нет>, т.е. нельзя игнорировать тот факт, что все страны мира, за исключением России, используют функциональную классификацию NYHA, которая рекомендована к использованию Международным и Европейским обществами кардиологов.

Функциональная классификация ХСН NYHA была принята в 1964 г. Ее также много раз пересматривали, дополняли и критиковали, но тем не менее успешно применяют во всем мире. Она имеет схожую с классификацией В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско судьбу. Только ленивый из уважающих себя ученых-кардиологов ее не критикует, но все практические доктора с успехом продолжают ею пользоваться.

Принцип, заложенный в ее основу, прост - оценка физических (функциональных) возможностей пациента, которые могут быть выявлены врачом при целенаправленном, тщательном и аккуратном сборе анамнеза, без применения сложной диагностической техники. Было выделено четыре ФК.

I ФК - больной не испытывает ограничений в физической активности. Обычные нагрузки не провоцируют возникновения слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.

II ФК - умеренное ограничение физических нагрузок. Больной комфортно чувствует себя в состоянии покоя, но выполнение обычных физических нагрузок вызывает слабость (дурноту), сердцебиение, одышку или ангинозные боли.

III ФК - выраженное ограничение физических нагрузок. Больной чувствует себя комфортно только в состоянии покоя, но меньшие, чем обычно, физические нагрузки приводят к развитию слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.

IV ФК - неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности или синдром стенокардии могут проявляться в покое. При выполнении минимальной нагрузки нарастает дискомфорт.

Как видно, все очень просто и понятно, хотя и здесь есть некоторые трудности. Как провести грань между, например, умеренным и выраженным ограничением физической активности? Эта оценка становится субъективной и во многом зависит от восприятия больным своего самочувствия и реальной интерпретации этих восприятий больного доктором, который должен в итоге выставить лишь римскую цифру от I до IV.

2.3.3. Методы оценки толерантности к нагрузкам при ХСН (6-минутный тест - ходьба)

Однако многочисленные исследования доказали, что между ФК имеются достаточно заметные различия. Проще всего разделить пациентов по ФК можно по дистанции 6-минутной ходьбы. Этот метод широко используется в последние 4-5 лет в США, в том числе и в крупных клинических исследованиях. Суть его заключается в том, что измеряется дистанция, которую пациент в состоянии пройти за 6 мин. Для этого требуются лишь часы с секундной стрелкой и рулетка. Проще всего заранее разметить больничный или поликлинический коридор и попросить пациента двигаться по нему в течение 6 мин. Если пациент пойдет слишком быстро и будет вынужден остановиться, эта пауза также включается в 6 мин. В итоге определяется физическая толерантность больного к нагрузкам. Американские стандарты гласят, что пациенты, способные за 6 мин преодолеть:

- от 426 до 550 м, соответствуют легкой ХСН (I ФК);
- от 300 до 425 м - умеренной ХСН (II ФК);
- от 150 до 300 м - средней ХСН (III ФК),
- менее 150 м - тяжелой ХСН (IV ФК)

26

Тенденция середины и конца 90-х годов - это применение простейших методов для определения функциональных возможностей больных с ХСН. Исследования нашей группы (Н.Е. Айдаргалиева и В.Г.Флоря) подтвердили высокую диагностическую ценность метода 6-минутной ходьбы (рис. 8). Как видно из левой части рисунка, толерантность к нагрузкам ступенчато падает с ростом ФК ХСН. Среднюю дистанцию 563 м преодолевали здоровые люди, 420 м - больные с ХСН I ФК, 372 м - с ХСН II ФК, 287 м - с III ФК и 143 м - с IV ФК ХСН. Недостоверными были лишь различия между пациентами I и II ФК. В то же время прекрасно выявлялись начальные (I ФК) и умеренно-тяжелые формы декомпенсации (III и IV ФК). Конечно, если имеется возможность измерить потребление кислорода при нагрузке, то деление пациентов по ФК становится более четким. Данные о потреблении кислорода на максимуме нагрузки показаны в правой части рис. 8. Обычно для простоты принято считать, что у здоровых лиц потребление кислорода во время нагрузки превышает 22 мл/мин/м^2 , при этом I ФК ХСН соответствует потреблению кислорода $18 - 22 \text{ мл/мин/м}^2$, II ФК - $14 - 18 \text{ мл/мин/м}^2$, III ФК - $10 - 14 \text{ мл/мин/м}^2$ и IV ФК - менее 10 мл/мин/м^2 . Самое важное, что повторные исследования функциональных возможностей организма позволят врачу контролировать эффективность проводимого лечения и при необходимости своевременно его корректировать. Соответствие дистанций 6-минутной ходьбы и потребления миокардом кислорода во время нагрузки каждому ФК ХСН по классификации NYHA приведено в табл. 1.

Таким образом, функциональная классификация ХСН отражает способность больных к выполнению физических нагрузок и очерчивает степень изменений функциональных резервов организма, что **особенно значимо при оценке динамики состояния больных**. Как раз то, в чем отечественная классификация выглядит небезупречной, относится к наиболее сильным сторонам функциональной классификации.

Очень важно, что и инструментальные методы подтверждают целесообразность и правильность выделения четырех ФК ХСН. Попытки усовершенствования классификации предпринимались неоднократно (в частности, выделение подклассов А и В во II, реже в III ФК ХСН). Это приводило к увеличению числа градаций тяжести ХСН, но настолько затрудняло клиническое применение таких усложненных классификаций, что они не прижились.

Зная, как трудно менять стереотипы, мы хотим подчеркнуть, что ни в коем случае не противопоставляем классификации В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско и NYHA. Самое правильное - использовать обе классификации, определяя стадийность процесса по привычной Российской классификации, а функциональные возможности пациента по ФК. Это существенно улучшит представления российских терапевтов и кардиологов о течении ХСН, эффективности проводимой терапии и сблизит понимание проблем ХСН с коллегами из большинства других стран.

2.3.4. Методы оценки тяжести ХСН в клинической практике

Оценка тяжести состояния больного и особенно эффективности проводимого лечения является насущной задачей каждого практического врача. С этой точки зрения необходим единый универсальный критерий состояния больного с ХСН. Сегодня можно выделить три уровня оценки:

- динамика клинического состояния;
- динамика качества жизни;
- влияние на прогноз больных.

Именно динамика ФК при лечении позволяет оценить клиническую выраженность ХСН и объективно решить, правильны ли и успешны ли наши терапевтические мероприятия. Проведенные исследования доказали и тот факт, что определение ФК в известной степени предопределяет и возможный прогноз заболевания. Использование простого и доступного теста 6-минутной ходьбы дает возможность количественно измерить тяжесть и динамику состояния больного с ХСН при лечении и его толерантности к физическим нагрузкам.

Кроме динамики ФК и толерантности к нагрузкам, для контроля над состоянием больных с ХСН чаще всего применяются:

2.3.4.1. Оценка клинического состояния больных с ХСН

(выраженность одышки, диурез, изменения массы тела, степень застойных явлений и т.п.).

Существует даже несколько шкал, суммирующих в баллах выраженность симптомов (Бостонская, шкала Ishiyama, шкала Gheorghiadu и др.), которые, однако, не получили широкого распространения.

И все же с практической точки зрения использование какой-либо унифицированной методики суммарной оценки клинического состояния больного с ХСН имеет определенное значение, так как позволяет сравнивать результаты лечения разных групп пациентов в различных клиниках. Очень важно, чтобы методика была несложной, применимой в условиях обычного медицинского обследования. Наиболее близка к этой цели <шкала задержки натрия> (sodium retention score), предложенная в 1993 г. (R.Cody). Эта шкала в большей степени была ориентирована на факты, связанные с задержкой жидкости в организме, и, естественно, имела ограничения. Например, в ней переоценивалась роль отеков, недооценивалось значение одышки и возможностей больного принять горизонтальное положение в момент осмотра. Никак не отражался уровень артериального давления (АД), который, как было показано нами, серьезно влияет на прогноз больных с ХСН. Уменьшение массы тела относилось к положительным

моментам, хотя таковым не является (см. подробнее далее). С учетом исследований, проводившихся в нашей клинике на протяжении 20 лет, в том числе направленных на определение предикторов выживаемости больных с ХСН, мы модифицировали эту методику и предлагаем собственную шкалу определения тяжести клинического состояния больных с ХСН (табл. 2). Каждый из пунктов, вошедших в версию этой шкалы, очевидно (и доказано) влияет на прогноз пациентов с ХСН и результаты терапии. Самое важное, что все показатели легко могут быть получены при обычном врачебном осмотре, а опрос и обследование пациента по предложенному алгоритму позволят провести его наиболее рационально, по представленным в таблице пунктам от 1 до 10.

В итоге количество баллов может быть от 0, что отражает отсутствие признаков ХСН, до 20, что соответствует критической выраженности симптомов декомпенсации. Изменение этих баллов будет количественно свидетельствовать об изменениях состояния, даже если не будут меняться ФК и толерантность к физическим нагрузкам. Полученный результат можно выражать в процентах от максимума. Мы надеемся, что использование предложенного нами опросника и шкалы поможет практическим врачам при обследовании и лечении пациентов с ХСН. **Динамика ФВ ЛЖ** (в большинстве случаев по результатам эхокардиографии), отражающая состояние сократительной (насосной) функции ЛЖ, по-прежнему является основным из гемодинамических показателей, характеризующих состояние больных с ХСН. В подавляющем большинстве исследований именно величина ФВ является характеристикой, отражающей наличие у больного ХСН. Наиболее часто в качестве пограничной избирается величина ФВ в 40%, хотя иногда к ХСН относятся пациенты с величиной ФВ менее 45% (мягкий критерий) или менее 35% (более жесткий критерий). Такие разночтения отражают отсутствие прямой зависимости величины состояния и прогноза больного с ХСН от величины ФВ. Но все же главным следует признать не абсолютные цифры, а динамику ФВ у данного конкретного пациента в процессе наблюдения и лечения. Совершенно ясно, что снижение ФВ в процессе лечения свидетельствует о плохом эффекте, а увеличение - о хорошей гемодинамической эффективности лечения.

2.3.4.2. Оценка качества жизни больных с ХСН

Вторым уровнем является *оценка качества жизни больного с ХСН*, измеряемая в баллах при использовании специальных опросников. Подсчитанное число баллов отражает общее восприятие больным жизни, своего состояния и оценку проводимой терапии. Наиболее известным является опросник Миннесотского университета, разработанный специально для больных с ХСН, T.Rector, J.Cohn (MLHFQ). Он содержит 21 вопрос (табл. 3), ответы на которые позволяют определить, насколько имеющаяся сердечная недостаточность ограничивает:

во-первых, физические (функциональные) возможности больного справляться с обычными повседневными нагрузками (самообслуживание, толерантность к физическим, социальным, эмоциональным нагрузкам, необходимость иметь адекватный сон и отдых, мобильность и независимость);

во-вторых, социально-экономические аспекты и общественные связи пациента (место в семье и участие в жизни семьи, материальное обеспечение и расходы на лечение, профессиональные обязанности, связь с друзьями и активный отдых);

в-третьих, положительное эмоциональное восприятие жизни (чувство обузы для семьи и друзей, потеря контроля над жизнью и над собой, страх за будущее и безысходность).

О высокой воспроизводимости MLHFQ свидетельствует тот факт, что коэффициенты корреляции (r) между результатами исходного и повторного исследования одной и той же группы больных с ХСН в серии работ всегда превышали 0,80. Этот опросник с успехом использован во многих исследованиях, в том числе и в России,

причем на применение его было получено официальное разрешение авторов. Таким образом, Миннесотский опросник можно считать основным инструментом, рекомендуемым для определения качества жизни у больных с ХСН. Ответы на 21 предложенный вопрос должны быть даны больным **самостоятельно** при очередном визите к врачу и **до осмотра врачом и проведения каких-либо исследований, что может повлиять на ответы пациента**. В итоге может быть набрана сумма баллов от 0 (невероятное, абсолютно хорошее качество жизни) до 105 (невероятное, катастрофически низкое качество жизни). При анализе результатов следует помнить, что большая величина качества жизни свидетельствует о более низком (худшем) уровне качества жизни, и, наоборот, меньшая - о более высоком (лучшем) уровне качества жизни.

Оценка уровня качества жизни с использованием вопросника MLHFQ была проведена в отделе сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова (Ф.Т.Агеев, 1997) и на кафедре внутренних болезней < 1 Оренбургской медицинской академии (Я.И.Коц и Р.А.Либис, 1998) у больных с различными стадиями ХСН. Результаты этих измерений представлены на рис. 9. Как видно, усиление декомпенсации с I по IV ФК ХСН сопровождается достоверным, ступенчатым ухудшением показателя качества жизни, причем каждому ФК соответствует определенный уровень качества жизни (I ФК - 22,3+6,9 балла; II ФК - 43,4+2,3 балла; III ФК - 54,6+2,7 балла; IV ФК - 74,7+4,1 балла). Это свидетельствует о высокой информативности методики MLHFQ в определении качества жизни больных при различных стадиях заболевания. Коэффициент корреляции между показателем качества жизни и величиной ФК ХСН составил 0,57 ($p < 0,01$). Еще одной важной и интересной возможностью опросника качества жизни больных с ХСН является возможность следить за эффективностью проводимого лечения. При этом очень важно помнить, что субъективная самооценка больными своего самочувствия (качества жизни) ни в коем случае не подменяет исследования объективного или клинического эффектов применяемого лечения.

Иными словами, исследование качества жизни в современной медицине приобретает важное самостоятельное значение и позволяет выявить дополнительные преимущества или недостатки проводимой терапии даже в тех случаях, когда лечение устраняет симптомы декомпенсации.

Наконец третьим и, может, наиболее информативным методом оценки эффективности терапии ХСН является оценка выживаемости больных. Это особенно важно, так как, несмотря на внедрение новых методов лечения, прогноз пациентов с ХСН остается плохим и смертность сравнима с таковой у онкологических больных.

! Годичная смертность больных с ХСН, несмотря на внедрение новых методов лечения, остается высокой. При I ФК она составляет 10%, при II - около 20%, при III - около 40% и при IV ФК достигает 66%.

Сегодня ни один новый метод лечения не может быть принят, если не доказано его положительное (в крайнем случае нейтральное) влияние на выживаемость больных. Этот метод оценки эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств и способов лечения получил название <медицина, основанная на доказательствах>. Для получения подобных сведений необходимо проведение крупных (на тысячах больных) длительных многоцентровых и, как правило, многонациональных исследований, результаты которых и формируют представления о рациональном лечении ХСН.

2.4. Цели при лечении ХСН

Главная идея в современной тактике лечения больного с ХСН - это попытка начать терапию как можно раньше, на самых начальных стадиях болезни, чтобы достичь максимально возможного успеха и предотвратить прогрессирование процесса. Идеальный итог терапии - вернуть пациента к нормальной жизни, обеспечивая ее высокое качество. Именно в этом видится смысл лечения ХСН в XXI веке - не следовать за

прогрессирующей ХСН, пытаясь уменьшить выраженность симптомов болезни, а активно противодействовать прогрессированию декомпенсации сердечной деятельности.

Исходя из вышеизложенного, целями при лечении ХСН являются:



1. Устранение симптомов заболевания - одышки, сердцебиения, повышенной утомляемости и задержки жидкости в организме.
2. Защита органов-мишеней от поражения (сердце, почки, мозг, сосуды, мускулатура).
3. Улучшение качества жизни.
4. Уменьшение числа госпитализаций.
5. Улучшение прогноза (продление жизни).

К сожалению, на практике нередко выполняется лишь первый из этих принципов, что и приводит к быстрому возврату декомпенсации, требующей повторной госпитализации. Одна из главных задач настоящей публикации - это дать практическим врачам в руки ключи к успешному достижению всех пяти основных целей лечения ХСН. Конечно, для сохранения длительной и стабильной компенсации состояния и замедления прогрессирования болезни мы должны стремиться к защите органов-мишеней, прежде всего самого сердца, почек, сосудов. Исходя из современной теории патогенеза ХСН, на этом пути имеются две различные возможности: 1) уменьшение застойных явлений; 2) предотвращение патологического ремоделирования. Отдельно хочется определить понятие "качество жизни". Это способность больного жить такой же полноценной жизнью, как его здоровые сверстники, находящиеся в аналогичных экономических, климатических, политических и национальных условиях. Иными словами, врач должен помнить о желании своего пациента с ХСН, который и так обречен на прием лекарств, нередко достаточно неприятных, жить полноценной жизнью. В это понятие входит физическая, творческая, социальная, эмоциональная, сексуальная, политическая активность. Необходимо помнить, что изменения качества жизни не всегда параллельны клиническому улучшению. К примеру, назначение мочегонных, как правило, сопровождается клиническим улучшением, но необходимость быть "привязанным" к туалету, многочисленные побочные реакции, свойственные этой группе лекарств, определенно ухудшают качество жизни. В предыдущем разделе мы представили инструмент для определения качества жизни больных с ХСН - наиболее часто применяющийся опросник Миннесотского университета. Нам кажется, что любой врач может легко взять на вооружение этот метод оценки успешности (или безуспешности) проводимого им лечения. Поэтому при назначении поддерживающей терапии целесообразно помнить не только о клиническом улучшении, но и о качестве жизни пациента.

Следующей задачей лечения является уменьшение числа госпитализаций и обострений декомпенсации. Это самый доступный способ снизить затраты на лечение больных с ХСН. Мы уже упоминали, что именно стоимость лечения обострений ХСН составляет львиную долю в общей структуре затрат на терапию декомпенсированных больных. В США стоимость лечения обострения декомпенсации в стационаре составляет 14 500 долларов, а в амбулаторных условиях - 4500 долларов. В России при все еще минимальном уровне оплаты труда медработников эти цифры многократно меньше и достигают 2000 руб. при амбулаторном лечении, 4000 руб. в случаях, когда приходится дополнительно пользоваться услугами службы скорой медицинской помощи, и 18 000 руб. при стационарном лечении. Но, несмотря на это, и в условиях России уменьшение числа обострений ХСН имеет большое значение и может быть выгодно с экономической точки зрения, что будет обсуждаться в дальнейшем. И наконец, крайне неблагоприятный прогноз больных с ХСН заставляет считать важнейшей задачей продление жизни декомпенсированных больных. Сегодня, несмотря

на внедрение новых методов терапии, летальность пациентов с ХСН сравнима с таковой при онкологических заболеваниях (раке легких, простаты, а у больных III-IV ФК со смертностью при раке желудка). Врачу необходимо помнить, что ХСН - синдром, имеющий злокачественное течение, тяжелый прогноз и требующий агрессивной терапии на всех стадиях его развития.

Раздел 5. Характеристика основной группы препаратов, применяемых для лечения ХСН

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев

5.1 ИАПФ



5.1.1. Механизм действия

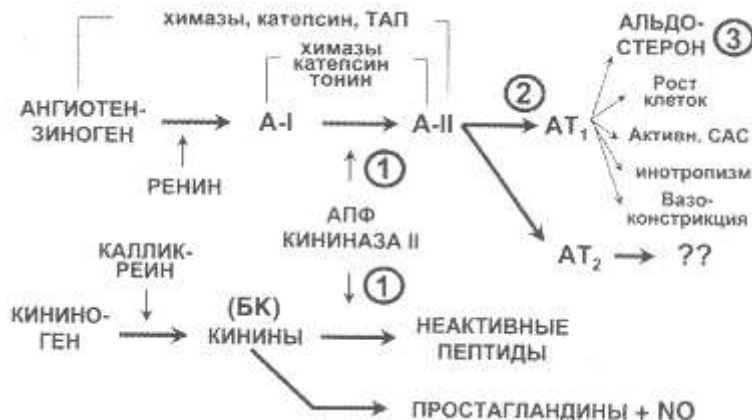
Впервые появившиеся в клинической практике в середине 70-х годов ИАПФ (первым был каптоприл) остаются самым большим достижением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последнюю четверть XX века. За прошедшие 23 года они были названы и "краеугольным камнем лечения ХСН" (E.Braunwald,1991) и "золотым стандартом терапии" (J.Cohn,1998) и даже весь последний период в лечении ХСН определен как "эра ИАПФ" (M.Packer,1995). **В настоящее время наиболее изученные ИАПФ (например, каптоприл) имеют 4 показания к применению, которые включают в себя наряду с ХСН также АГ, ОИМ и диабетическую нефропатию.**

Кратко посмотрим, в чем же физиологический смысл применения ИАПФ (рис. 24). Как видно, препараты этого класса (показано цифрой 1) блокируют активность ИАПФ или кининазы II. В итоге нарушается образование А II и одновременно разрушается до неактивных пептидов БК (кинины).

А II является мощным вазоконстриктором, стимулятором пролиферации клеток и, кроме того, способствует активации других нейрогормональных систем, таких как альдостерон и катехоламины. Поэтому ИАПФ обладают вазодилатирующим, диуретическим, антитахикардическим эффектами и позволяют уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях.

Еще больше их вазодилатирующий и диуретический эффекты увеличиваются в связи с блокадой разрушения БК, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания БК как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования, необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов.

Рис. 24. Современное представление о функционировании РААС



Возвращаясь к схеме на рис. 4 (стр. 20), можно констатировать, что **ИАПФ оптимально восстанавливают нормальный баланс и равновесие различных нейрогормональных систем, участвующих в патогенезе ХСН**. Как видно, они ослабляют нагрузку на левую чашу весов (уменьшают вазоконстрикцию, антидиурез и пролиферацию клеток за счет нарушения образования А II) и усиливают давление на правую (вазодилатирующее, диуретическое и антипролиферативное действие за счет нарушения деградации БК, стимулирующего синтез простаноидов и NO). Именно такой сбалансированный механизм действия и определяет высокую эффективность ИАПФ и позволяет им более 30 лет оставаться главными средствами лечения декомпенсации. Уникальность ИАПФ состоит в том, что они имеют два уровня эффекта:

- немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов
- отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных (тканевых) нейрогормонов

Первые эффекты ИАПФ, связанные с блокадой циркулирующих нейрогормонов (см. рис. 19 на стр. 55) наблюдаются сразу после приема первой дозы и заключаются в системной вазодилатации, диуретическом действии и слабом отрицательном хронотропном и антиаритмическом действии. Как правило, больные с ХСН отмечают быстрое уменьшение одышки и застойных явлений, но нередко при этом регистрируется избыточное снижение АД. Влияние на циркулирующую РААС преобладает в действии ИАПФ в первые 2 нед терапии, после чего начинают проявляться долгосрочные эффекты ИАПФ, связанные с блокадой локальных нейрогормональных систем. Второй (из перечисленных, но отнюдь не по значению) механизмов действия - это влияние на локальные (тканевые) нейрогормоны. Именно это действие определяет особую эффективность ИАПФ, позволяя им не только улучшать клиническое состояние пациентов, но и защищать органы-мишени (сердце, почки, мозг, периферические сосуды, скелетную мускулатуру) от необратимых изменений, происходящих при прогрессировании ХСН. Как видно из рис. 4 (стр. 20) и 5 (стр. 21), нормализуя баланс нейрогормонов в организме, ИАПФ блокируют процессы ремоделирования сердца. Хочется еще раз подчеркнуть <двойной> механизм действия этого класса лекарств - не только блокаду образования вазоконстрикторных, антидиуретических и вызывающих пролиферацию нейрогормонов (в основном А II), но и одновременную активацию защитных, вазодилатирующих, диуретических и антипролиферативных нейрогормонов (прежде всего БК). В отличие от раннего периода в 90-е годы брадикининовому механизму придается крайне важное значение в органопротекторном действии ИАПФ. Таким образом, **ИАПФ не только улучшают**

клиническое состояние больных с ХСН, но и замедляют (останавливают) прогрессирование болезни.

Рис. 25. Кривые смертности больных с ХСН III-IV ФК, в течение первого года находившихся на лечении ИАПФ эналаприлом или плацебо, а затем на открытом лечении эналаприлом (исследование CONSENSUS)

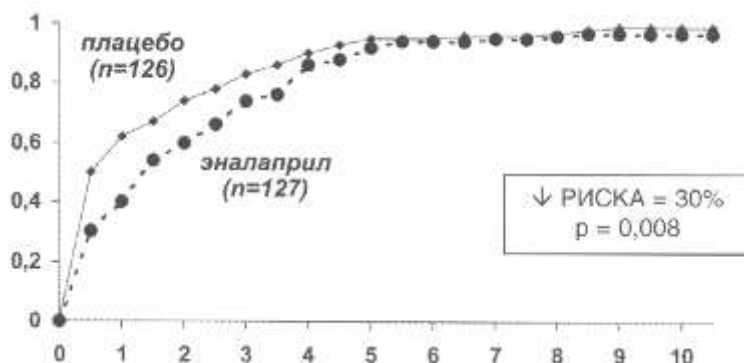
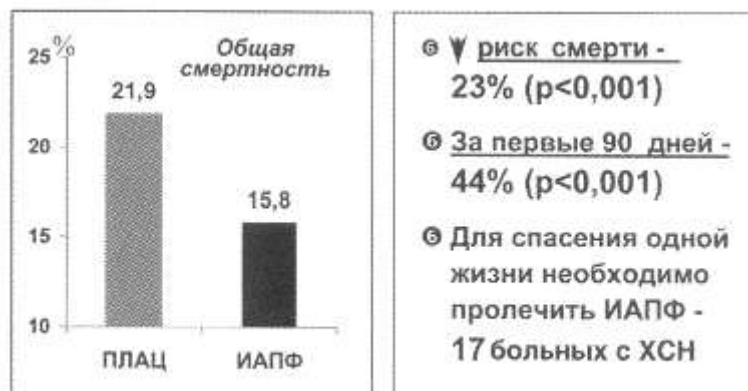
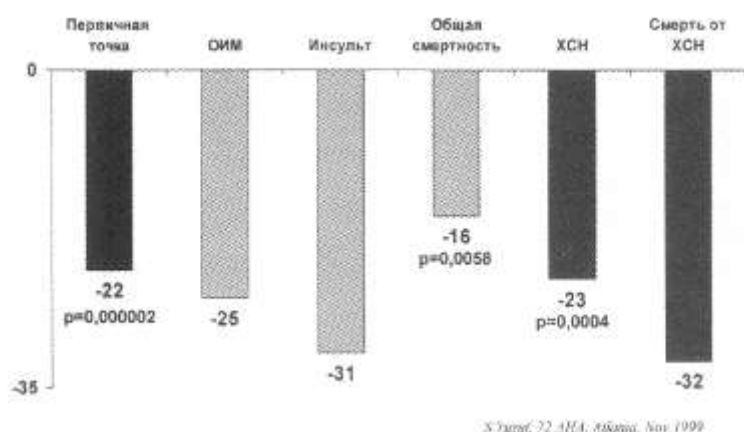


Рис. 26. Метаанализ 32 рандомизированных исследований по применению ИАПФ в лечении больных с ХСН (n=7105)



Garg R, Yusuf S. JAMA. 1995; 273:1430-1436

Рис. 27. Снижение риска ССЗ в исследовании HOPE



N Engl J Med. 1999

5.1.2. Клиническая эффективность, снижение смертности

Как уже подчеркивалось, только практика является критерием истины и теоретические обоснования к применению ИАПФ должны были быть подтверждены результатами клинических исследований. Первым таким протоколом, доказавшим способность ИАПФ снижать смертность больных с самой тяжелой ХСН (IV ФК), было исследование

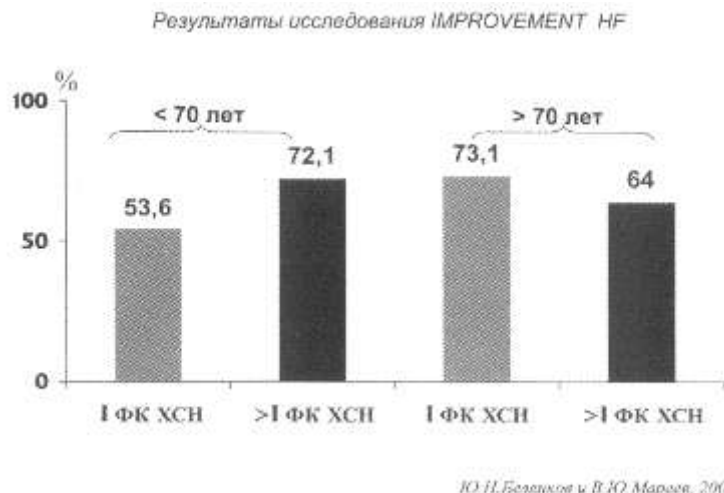
CONSENSUS, завершившееся в конце 1987 г. Впервые было продемонстрировано, что ИАПФ эналаприл в дозе до 40 мг/сут при добавлении к традиционной тогда терапии гликозидами и мочегонными снижал (по сравнению с плацебо) риск смерти пациентов с тяжелой ХСН на 40% после 6 мес и на 31% после 12 мес лечения. После окончания года наблюдения, основываясь на прекрасных результатах, все больные были переведены на лечение ИАПФ. А в начале 1999 г. был произведен анализ 10-летней судьбы больных, наблюдавшихся в исследовании CONSENSUS (рис. 25). Как видно, еще 4 года после окончания активного лечения кривые не сходились (!), так длительно продолжался эффект более раннего назначения эналаприла. На протяжении всех 10 лет снижение риска смерти под влиянием ИАПФ составило 30%. В итоге 5 больных, исходно имевших IV ФК ХСН, оставались в живых в течение 10 лет (!), и все 5 в группе, которая лечилась эналаприлом с самого начала. Было подсчитано, что эналаприл достоверно продлевал жизнь больных с тяжелой ХСН в 1,5 раза.

Таблица 5. Эффективность ИАПФ по снижению риска смерти при ХСН в зависимости от степени декомпенсации ФК

Протокол	Препарат	ФК ХСН	Риск смерти
ИКК, Москва (1977-1992)*	Каптоприл	III - IV	- 39
CONSENSUS	Эналаприл	III - IV	- 31
AIRE	Рамиприл	III	- 27
SAVE	Каптоприл	II - III	- 21
FAMIS+FEST+Фоз. без гликозидов	Фозиноприл	II	- 21
SOLVD (лечебное)	Эналаприл	II	- 17
SOLVD (профилактическое)	Эналаприл	I	- 8% (нд)
Метаанализ R.Garg и S.Yusuf	Различные	Любая	- 23%
ИКК, Москва (1977 - 1996)*	Различные	Любая	- 23%
Примечание. * - ретроспективный анализ; нд - недостоверно.			

После этого было проведено много исследований с ИАПФ, все они подтвердили способность этой группы препаратов не только улучшать клиническое состояние, но и продлевать жизнь пациентов с различными стадиями ХСН. В 1995 г. R.Garg и S.Yusuf суммировали имеющиеся данные в виде метаанализа 32 контролируемых исследований, включивших более 7000 пациентов (рис. 26). Как видно, применение ИАПФ достоверно на 23% снижало риск смерти больных с ХСН. Во многих комментариях по поводу эффективности ИАПФ звучит, что положительное действие достигается лишь при очень длительном (месяцы и годы) лечении. Представленные данные опровергают подобные суждения. **Положительное влияние ИАПФ на прогноз и выживаемость больных с ХСН проявляется уже в первые месяцы лечения.** Снижение риска смерти в первые 3 мес терапии составляет 44%, что даже выше, чем при длительном (до 5 лет) наблюдении. **Лишь 17 больных с клинически выраженной ХСН необходимо пролечить в течение одного года, чтобы спасти одну жизнь.**

Рис. 28. Реальная частота назначения ИАПФ больным с ХСН в России в 1999 г.



В проведенном метаанализе были зафиксированы и другие положительные эффекты ИАПФ. Смертность от прогрессирующей ХСН снижается на 31%, сумма смертей и госпитализаций - на 35%. Даже летальность, не связанная напрямую с ХСН, имеет тенденцию, хотя и недостоверную, к снижению. Так, риск смерти от нарушений ритма сердца (НРС) снижался на 9%, а летальность от ОИМ - на 18%. Приведенные сведения подчеркивают способность ИАПФ наряду с улучшением клинического состояния продлевать жизнь пациентам с ХСН.

Но, основываясь на принципах "медицины доказательств", к основным препаратам для лечения ХСН с полным правом могут быть отнесены лишь те ИАПФ, которые были проверены в длительных контролируемых исследованиях, изучавших выживаемость больных с ХСН.

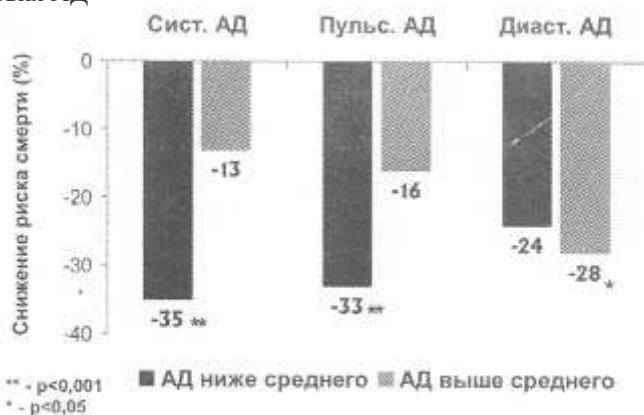
! *Полностью доказаны эффективность (положительное воздействие на симптомы, качество жизни, прогноз больных с ХСН) и безопасность пяти ИАПФ, применяемых в России, - КАПТОПРИЛА, ЭНАЛАПРИЛА, ФОЗИНОПРИЛА, РАМИПРИЛА, ТРАНДОЛАПРИЛА, ЛИЗИНОПРИЛА.*

Это не значит, что другие ИАПФ уступают перечисленным препаратам по своей эффективности или безопасности. Однако длительных плацебо-контролируемых исследований их влияния на выживаемость больных с ХСН не проводилось. Следует отметить, что популярный в России ИАПФ **периндоприл** в настоящее время интенсивно изучается в нескольких крупных международных многоцентровых контролируемых исследованиях, в том числе проводимых с участием российских центров.

Рис. 28. Реальная частота назначения ИАПФ больным с ХСН в России в 1999 г.



Рис. 30. Эффективность (способность к снижению риска смерти) ИАПФ у больных с ХСН в зависимости от уровня АД



НИИ кардиологии им. А.Д. Масчанова РК ГИЗК МЗ РФ, 2000

5.1.3. Эффективность при всех стадиях и формах ХСН



ИАПФ показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и характера ХСН. Назначение ИАПФ больным с ХСН не может считаться оправданным и сознательно ведет к повышению риска смерти больных с ХСН.

Очень важное положение. В табл. 5 приведены основные исследования, доказывающие эффект ИАПФ у больных с различными стадиями ХСН. Как видно, хотя процент снижения смертности при лечении ИАПФ тем выше, чем тяжелее исходно больные, он сохраняется и у пациентов с самыми начальными стадиями ХСН. Кроме того, в ставшем классикой исследовании SOLVD prevention эналаприл не только снижал риск смерти больных с I ФК ХСН (на 8%), но и на 37% замедлял прогрессирование декомпенсации. Как видно, удивительным образом абсолютно точно совпали цифры снижения риска смерти в метаанализе, проводившемся группой S. Yusuf, и данными нашего отдела за 20 лет наблюдения, которые отражают <средневзвешенную> способность ИАПФ снижать риск смерти при ХСН. Но все же главное, что следует из приведенной таблицы, - это эффективность ИАПФ при самых минимальных стадиях ХСН.

К сожалению, в России многие врачи если и применяют ИАПФ, то уже при тяжелой декомпенсации, на поздних стадиях болезни, в то время как эти препараты доказали свою способность замедлять прогрессирование болезни, начиная с I ФК ХСН. Требование дня - как можно более раннее назначение ИАПФ.

Более того, в последние два года была доказана способность ИАПФ замедлять прогрессирование декомпенсации даже у больных с ХСН и сохраненной сократительной функцией сердца (при диастолических формах ХСН). Возвращаясь к рис. 7 (стр. 25), можно сказать, что ИАПФ эффективны у всех типов больных с ХСН, как имеющих, так и не имеющих клинические признаки декомпенсации, как имеющих, так и не имеющих нарушения систолической функции ЛЖ.

Рис. 31. Локализация действия мочегонных в нефроне

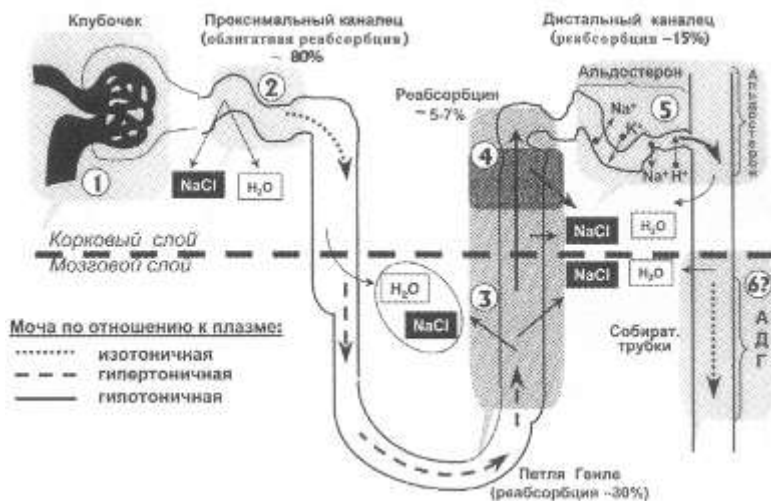
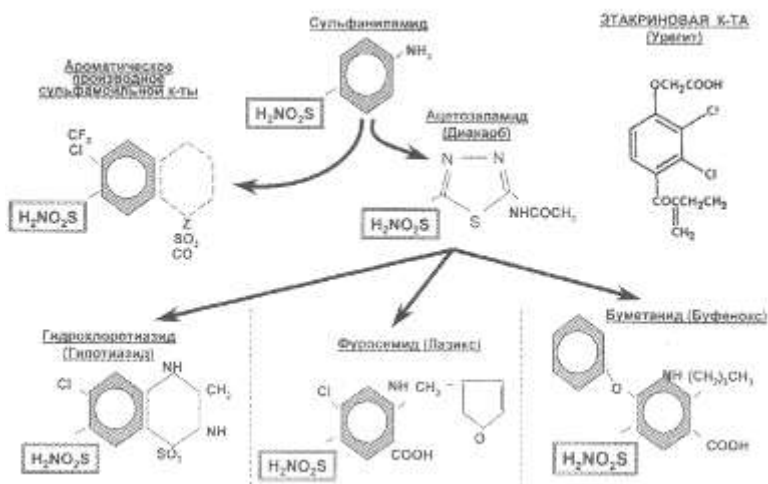


Рис. 32. Механизм образования отеков при ХСН



Рис. 33. Химические формулы основных диуретиков



Однако на рубеже веков мы говорим не только о целесообразности назначения ИАПФ больным с декомпенсацией, но и новом всплеске интереса к этим лекарствам, так называемом ренессансе ИАПФ. Это связано с несколькими событиями, одним из которых является завершение беспрецедентного исследования HOPE с рамиприлом. В этом исследовании ИАПФ рамиприл сравнивали с плацебо в лечении больных с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но не имевших очевидных показаний к их назначению (высокую АГ, ХСН, перенесенный ОИМ или почечную недостаточность). В исследование было включено 9297 больных старше 55 лет с признаками какого-либо сосудистого заболевания (ИБС, инсульт в анамнезе или периферическая ангиопатия), плюс с наличием диабета и еще одного (любого) дополнительного фактора риска. Первичной целью было определить, как ИАПФ рамиприл влияет на сумму ОИМ, инсультов и сердечно-сосудистых смертей, в процессе 6-летнего наблюдения.

Результаты превзошли ожидания и представлены на рис. 27. Рамиприл достоверно снижал риск суммы ОИМ, инсультов и сердечно-сосудистых смертей (первичная, основная точка исследования, показана на рис. черным столбиком) на 22% с высочайшей степенью достоверности ($p=0,000002$). Достоверно снижалось число и ОИМ (на 25%), и инсультов (на 31%), вновь развившегося сахарного диабета (на 32%) и сердечно-сосудистой смертности. Общая смертность также снижалась достоверно (на 16%, $p=0,0058$), причем кривые расходились в пользу рамиприла уже после 200 дней лечения. Большее отношение к обсуждаемым в настоящей монографии вопросам имеет профилактическое действие рамиприла по отношению к риску развития декомпенсации. В исследовании HOPE рамиприл достоверно снижал риск развития ХСН (на 23%, $p=0,0004$), причем у больных, когда-либо принимавших ИАПФ, это снижение достигало 28%. Смертность среди пациентов, у которых появились признаки ХСН, также оказалась ниже в группе лечения рамиприлом (на 32%). **Таким образом, ИАПФ могут применяться не только в качестве основного средства лечения любых стадий ХСН, но и в качестве профилактики появления и развития декомпенсации сердечной деятельности.**

Таблица 6. Классификация положительных инотропных средств

Теоретический механизм	Точка приложения действия	Препарат
1. Увеличение транспорта кальция через мембрану клетки путем воздействия на электролитные насосы (ионообмен)	Натрий-калиевая АТФаза	Сердечные гликозиды
2. Увеличение транспорта кальция через мембрану клетки путем воздействия на электролитные каналы	Активация кальциевых каналов Активация натриевых каналов Блокада калиевых каналов	ВАУ К 8644 Веснаринон* Веснаринон*
3. Увеличение транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану путем воздействия на АЦ-механизм	Стимуляторы бета ₁ -рецепторов Стимуляция АЦ Ингибция ФДЭ	НА Изопротеренол Добутамин Допамин Форсколин Амринон, Милринон

4. Увеличение транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану путем воздействия на фосфоинозитольный механизм	Стимуляторы альфа ₁ -рецепторов Блокаторы деградации ИТФ	НА Мезатон Допамин Флозеквинан
5. Увеличение сродства кальция к ТНЦ	Кальциевые сенситизаторы	Пимобендан* Левосимендан
Примечание. Жирным шрифтом выделены препараты, применяющиеся в клинике, подчеркнуты те, которые уже изъяты из применения, обычным шрифтом - химические соединения, не утвержденные в качестве лекарств. * - дополнительное действие препаратов на фосфодиэстеразу (ФДЭ).		

Можно предположить, что результаты исследования НОРЕ открывают новую страницу в применении ИАПФ в кардиологии. Последняя четверть XX века и так получила название <эры ИАПФ>, но можно с большой долей уверенности говорить, что перспективы этого класса лекарственных препаратов выглядят еще более многообещающими. Наши знания совершенствуются, и недалек тот день, когда мы будем обсуждать новые показания к применению ИАПФ в клинической практике.

5.1.4. Почему врачи не всегда назначают ИАПФ?

В то же время реальное применение ИАПФ врачами общей практики не выдерживает никакой критики. В США и Великобритании в 1997 г. не более 40% врачей-терапевтов назначали ИАПФ всем больным с ХСН. Не лучше обстояло дело и в России. Как показано на рис. 23, в 1998 г. в Москве даже из тех больных, которым были назначены ИАПФ, к концу года на этой терапии остались лишь 37%, находившихся под наблюдением участковых терапевтов.

Конечно, результаты исследования IMPROVEMENT HF, о которых мы уже неоднократно упоминали, показывают положительную тенденцию (рис. 28). В 1999 г. в России ИАПФ были назначены 53,6% больных моложе 70 лет с начальной ХСН (I ФК) и 72,1% больных с тяжелой декомпенсацией (> I ФК). Инициатива в назначении ИАПФ в 44,8% принадлежала участковому терапевту и в 46,9% специалисту-кардиологу. У пациентов старше 70 лет, наоборот, ИАПФ назначали чаще при I ФК ХСН - 73,1% и несколько реже - 64% у больных с более тяжелой декомпенсацией (II - IV ФК). В этой возрастной группе участковые терапевты были более решительны и начинали лечение ИАПФ в 60%, в то время как кардиологи лишь в 33,8%. Отчасти это может быть связано с тем, что пожилые пациенты реже направляются к специалистам-кардиологам. Представленные цифры позволяют сделать несколько заключений. Во-первых, налицо положительная динамика. Российские терапевты и кардиологи все чаще применяют ИАПФ для лечения ХСН. По этому параметру Россия не отстает от других европейских стран. Особенно это приятно авторам, потому что в 90-е годы были потрачены колоссальные усилия на доведение до практических врачей современных принципов лечения ХСН. Сегодня мы точно знаем, что семена упали на плодородную почву. С другой стороны, ИАПФ все еще назначают далеко не всем декомпенсированным больным.

Что же заставляет врачей воздерживаться от назначения ИАПФ?

Во-первых, недостаточная осведомленность, незнание (не лечатся больные с начальной и умеренной стадиями ХСН и пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ).

Во-вторых, опасность побочных реакций (ухудшение функции почек, кашель, гипотония, гиперкалиемия).

В-третьих, относительно высокая цена препаратов (на это чаще всего ссылаются врачи).

Настоящие рекомендации имеют своей целью устранить первую причину, что даст возможность врачам-кардиологам и терапевтам не на словах, а на деле перейти к практике назначения ИАПФ всем больным с ХСН, вне зависимости от стадии декомпенсации. Сегодня, как мы говорили выше, на повестке дня стоит вопрос даже не о лечебном, а о профилактическом назначении ИАПФ.

Вторая причина, связанная с наличием побочных реакций, требует специального анализа.

Таблица 7. Влияние катехоламинов и их дериватов на разные типы рецепторов

Препарат	Рецепторы			
	Альфа1	Бета1	Бета2	Допаминаргические
НА	++++	++++	0	0
Адреналин	+++	++++	++	0
Мезатон	++++	+	+	0
Изопроterenол (изадрин)	0	++++	++++	0
Добутамин	+++	++++	++	0
Допамин	+++	++	+	++++

5.1.5. Побочные реакции при лечении ИАПФ

Системные побочные эффекты ИАПФ - кашель (отмена до 3%), азотемия (кроме фозиноприла) - отмена до 1,5%, гиперкалиемия - отмена до 1,5%, гипотония - до 4-5% (при правильном дозировании).

Как видно, частота побочных реакций при применении ИАПФ не высока и в сумме не превышает 7 - 9%. ИАПФ всегда, с момента появления в клинической практике, славились как весьма безопасные лекарства. Однако с внедрением в клиническую практику новых, еще более безопасных средств лечения ХСН, таких как АРА II, стали появляться явно завышенные цифры побочных реакций, якобы свойственных ИАПФ.

5.1.5.1. Кашель

Попробуем беспристрастно посмотреть на ситуацию и начнем с кашля. В ранних плацебо-контролируемых исследованиях анализировались лишь те случаи кашля, которые действительно осложняли пациентам жизнь и заставляли отказаться от применения ИАПФ.

Для каптоприла в исследовании SAVE частота кашля составила 2,4%, в контроле - 0,8%, т.е. истинная частота - 1,6%.

Для эналаприла в исследовании SOLVD отмена из-за кашля составила 3,3% против 1,4% в контроле, т.е. с поправкой на плацебо - 1,9%.

В более поздних исследованиях больных уже специально просили обратить внимание на кашель, и частота сообщений об этом осложнении возросла до 34 - 37% и даже выше. К примеру, в исследовании TRACE с трандолаприлом частота сообщений о кашле в группе ИАПФ составила 34%, но и в группе контроля - 21%. Однако при анализе серьезные случаи кашля, требовавшие отмены ИАПФ, составили 4,4% против 1,5% в контроле (истинная частота - 2,9%). Иными словами, несмотря на высокую частоту сообщений о развитии кашля, частота отмен трандолаприла не превышала 3% и была сравнима с показателями на каптоприле и эналаприле.

И наконец, в сравнительных исследованиях ИАПФ каптоприла (в дозе 150 мг/сут) с АРА II лосартаном (ELITE и ELITE II), где именно побочные реакции ставились во главу угла, частота кашля в группе каптоприла, потребовавшая отмены препарата, составила лишь 1,7% (суммарные данные по двум протоколам).

Таким образом, необходимо проводить четкую границу между частотой сообщения о развитии кашля больными, специально ориентированными на контроль за этим не всегда специфическим осложнением лечения, и теми случаями, когда пациент спонтанно обращается к лечащему врачу и терапию приходится прерывать. Как уже сказано выше, **частота серьезных случаев кашля, требующих прекратить лечение ИАПФ, обычно не превышает 3%.**

Наиболее безопасным ИАПФ в плане развития кашля является фозиноприл, что было доказано в специальных исследованиях. Частота развития кашля на фозиноприле в сравнении с плацебо составляла 0,9%. Причем фозиноприл может не вызывать развитие кашля даже у тех больных, у которых это осложнение возникало при лечении другими ИАПФ.

Важно помнить также, что кашель у больных с ХСН, принимающих ИАПФ, связан с блокадой разрушения БК и некоторых других нейромедиаторов в слизистой бронхов и никак не усиливается при бронхитах, астме и у курильщиков.

Таблица 8. Физиологические свойства катехоламиновых рецепторов

Тип	Свойства (физиологические эффекты)	Локализация
β_1	Положительное инотропное и хронотропное действие, улучшение атриовентрикулярной	Сердце(атриовентрикулярный узел, предсердия, проводимости желудочки)
β_2	Периферическая вазодилатация, а также бронходилатация	Артериолы, артерии, вены, бронхиолы
α_1	Артериолярная вазоконстрикция	Артериолы
α_2	Пресинаптическая блокада	Симпатические нервные
	выработки НА	окончания (ЦНС)
Допа- минер-гические	Почечная и брыжеечная (?) вазодилатация, натрийурез, диурез	Брыжейка?

5.1.5.2. Азотемия

Один из основных вопросов, который наиболее часто задают практические врачи, касается ИАПФ и функции почек. С давних времен, когда первый из ИАПФ каптоприл применялся в крайне высоких дозах до 300 - 400 мг/сут, нередко были сообщения о нарастании протеинурии и азотемии. Рассмотрим этот важный вопрос подробнее. Как любые препараты, выводящиеся из организма почками, ИАПФ при почечной недостаточности могут накапливаться и вызывать развитие побочных реакций. Например, при клубочковой фильтрации менее 30 мл/ч концентрация эналаприла достоверно нарастает в 1,9, а лизиноприла в 2,4 раза, что требует коррекции дозировок препаратов. Именно в этих случаях может увеличиваться протеинурия и нарастать азотемия. Для избежания подобных случаев проще всего использовать у пациентов с ХСН и сопутствующей почечной недостаточностью фозиноприл. Особенностью этого ИАПФ является наличие двух путей выведения из организма - с мочой и через желудочно-кишечный тракт. Эти особенности фармакодинамики позволяют безопасно применять

фозиноприл при явлениях почечной недостаточности, тогда когда использование других ИАПФ затруднено или чревато осложнениями.

Но, как указано выше, частота почечных осложнений при лечении обычными ИАПФ больных с ХСН не превышает 1,5 - 2% и практически отсутствует у фозиноприла. Как и в случае с кашлем, внедрение в клиническую практику АРА II заставило исследователей более тщательно взглянуть на проблемы азотемии у больных с ХСН. Считалось, что АРА II практически не оказывают негативного воздействия на почечную функцию и существенно превосходят по этому показателю безопасности традиционные ИАПФ. Первым серьезным исследованием, в котором нарастание азотемии стало главной конечной точкой, был протокол ELITE, сравнивавший ИАПФ каптоприл, применявшийся в высокой дозе 150 мг/сут, с лосартаном (50 мг/сут) у наиболее опасной группы больных с ХСН в возрасте старше 65 лет. Как известно, в старшей возрастной группе опасность нарушения функции почек максимальна. Неожиданно каптоприл не уступил "эталонно безопасному" АРА II лосартану по частоте почечных побочных явлений. Увеличение азотемии (креатинина более чем на 0,3 мг/дл) составило 10,5% в обеих группах исследования. А вот отменялся каптоприл из-за нарастания азотемии даже реже, чем лосартан, - лишь у 0,8% больных против 1,4%.

Таблица 9. Характеристика больных и результаты исследований с БАБ при ХСН (CIBIS II, MERIT HF, BEST)

Показатель	CIBIS II	MERIT HF	BEST
Препарат	Бисопролол	Метопролол*	Буциндолол
Число больных	2647	3991	2708
Возраст (лет)	61	64	64
Мужчин (%)	80	77	78
ИБС	50#	65	60
II ФК	0	41	0
III ФК	83	56	92
IV ФК	17	3	8
Средний ФК	3,17	2,62	3,08
ФВ	0,27	0,28	0,23
ИАПФ	96	90	92
АРА	0	6	7
Дигоксин	51	63	92
Диуретики	99	91	94
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ: (СНИЖЕНИЕ РИСКА)			
Общая смертность	-34%	-34%	Снижение (нд)
Сердечно-сосудистая	-29%	-38%	-12,5%
Внезапная	-44%	-41%	нд
От ХСН	-36%	-49%	-10,3%
Госпитализации	-20%	-10%	Снижение (нд)
Из-за ХСН	-36%	-24%	-16,7%
Отмены	15% / 15%	13,9 / 15,3	Различия (нд)
Примечание: * - форма с замедленным высвобождением препарата			

Иными словами, **нарушение функции почек, увеличение протеинурии и нарастание азотемии - достаточно редкое осложнение терапии ИАПФ, и страхи по этому поводу сильно преувеличены.**

Специальный дополнительный анализ результатов исследования SOLVD позволил выявить ситуации, когда риск нарушения функции почек возрастает при применении ИАПФ (в данном случае эналаприла) и когда он уменьшается (E.L.Knight и соавт.). Во-первых, сам прием эналаприла сопровождался 33% ростом риска ухудшения функции почек. Правда, при применении диуретиков он увеличивался более чем в 2 раза (в 2,13 для калийсберегающих , в 2,14 для тиазидных и в 2,45 для петлевых). **Увеличение риска нарушений функции почек при терапии ХСН ИАПФ** наблюдается:

- ✓ в старших возрастных группах, причем для 50-летнего больного риск увеличивается на 1%, а для 70-летнего на 46%;
- ✓ у больных, принимающих параллельно с ИАПФ диуретики.

Снижение риска нарушений функции почек при терапии ХСН ИАПФ характерно:

- ✓ у пациентов с сопутствующим диабетом;
- ✓ у больных, находящихся на сопутствующем лечении БАБ;
- ✓ у пациентов с более высокой ФВ ЛЖ.

Во избежание осложнений у пациентов при сочетании ХСН и почечной недостаточности, также как у больных старших возрастных групп, целесообразно применять фозиноприл. Нельзя обойти вниманием и способность ИАПФ оказывать нефропротекторное действие, замедляя прогрессирование нефропатии. На рис. 29 показана схема негативных воздействий А II на функцию почек. ИАПФ, нарушающие синтез А II и АРА II, блокирующие действие А II на рецепторы, способны блокировать эти негативные реакции.

Во-первых, происходит преимущественная дилатация отводящей артериолы и уменьшается гипертензия клубочков, хотя при этом снижается фильтрационная фракция. Преимущественная дилатация отводящей артериолы при лечении ИАПФ имеет два механизма - и ослабление вазоконстрикторного действия А II, и усиление вазодилатации БК.

Во-вторых, происходит расслабление клеток мезангиума, что сопровождается ростом коэффициента фильтрации и снижением протеинурии при защите мембраны клубочков.

В-третьих, дилатация артериол канальцев сопровождается усилением Na^+ , H^+ -обмена, а снижение образования АД Na^+ , K^+ -обмена, что приводит к ослаблению реабсорбции натрия и воды, усилению диуреза и уменьшению выраженности застойных явлений, в том числе и в почках. Как уже говорилось, немалая роль в этом принадлежит брадикининовому механизму действия ИАПФ и стимуляции синтеза вазодилатирующих простаноидов в почках.

В итоге снижение протеинурии, клубочковой гипертензии и застойных явлений являются "тремя китами", на которых зиждется нефропротекторное действие ИАПФ. Эта **способность ИАПФ замедлять прогрессирование нефропатии и почечной недостаточности была подтверждена клиническими исследованиями с каптоприлом (диабетическая нефропатия) и рамиприлом.**

В изложенных фактах нет противоречий. Суммарно в большой группе больных проявляется нефропротекторное влияние ИАПФ, хотя индивидуально у 15-20 пациентов из 1000 леченных нельзя исключить увеличение протеинурии и рост уровня креатинина, что требует контроля этих показателей в первые недели назначения ИАПФ.

5.1.5.3. Гипотония

Один из наиболее частых вопросов, который задают на лекциях по лечению ХСН: "Как лечить ИАПФ больных с ХСН и низким АД?" Опросы врачей общей практики (терапевтов) в других странах показали, что при назначении ИАПФ они также больше всего боятся падения давления и развития коллапса. Но при всей важности этого вопроса,

прежде чем рассмотреть его более подробно, необходимо сделать важное замечание. Снижение АД вследствие вазодилатации - это один из основных механизмов действия и эффектов ИАПФ. **Снижение АД после начала терапии ИАПФ - следствие быстрого воздействия на циркулирующие нейрогормоны. При аккуратной терапии этот эффект исчезает (или уменьшается) через несколько дней (максимум к концу 2-й недели). Однако длительные эффекты ИАПФ, являющиеся следствием преимущественной блокады тканевых нейрогормонов, настолько важны для улучшения состояния и прогноза больных с ИАПФ, что приходится идти на риск гипотонии в первые дни лечения ИАПФ.**

Таким образом, между позитивным сосудорасширяющим действием ИАПФ, определяющим их эффективность, и чрезмерным снижением АД, трактуемым как побочная реакция на лечение, лежит весьма тонкая грань. Действительно, ведь исходный уровень АД у больных с ХСН может широко варьировать, и очевидно, что назначение ИАПФ больному с исходным уровнем АД, к примеру 140/90 мм рт.ст., заведомо менее опасно, чем при исходной гипотонии - 80/60 мм рт.ст. Однако следует обратить внимание на то, что **может иметь место некоторый диссонанс между эффективностью и безопасностью ИАПФ у больных с ХСН и разными цифрами АД.** Исследования сотрудницы нашей группы М.О.Даниелян показали, что снижение риска смерти при лечении ИАПФ гораздо более выражено у больных с более низкими цифрами АД (рис. 30). Так, при систолическом АД более 120 мм.рт.ст. снижение риска смерти составляло 13% (недостаточно достоверно), а при исходном АД менее 120 мм рт.ст. достигало 35% ($p < 0,001$). Аналогично при пульсовом АД более 40 мм рт. ст. ИАПФ снижали риск смерти только на 16%, в то время как при низком пульсовом АД - на 35% ($p < 0,001$). Как видно, уровень диастолического давления не влиял на эффективность лечения ИАПФ. Это соответствует нашим исследованиям конца 80-х годов, когда низкое пульсовое АД (< 20 мм рт.ст) было определено в качестве одного из предикторов высокоренинной формы ХСН (В.Ю.Марева, 1990).

Таким образом, **ИАПФ не только не теряют своей эффективности у больных с ХСН и гипотонией, но и, напротив, позволяют в максимальной степени улучшать прогноз именно у этой наиболее трудной категории пациентов. Гипотония не является противопоказанием для назначения ИАПФ. Искусство врача - найти эту тонкую грань, отделяющую высокую эффективность ИАПФ от их способности снижать давление ниже критических величин.**

Так какие же правила существуют для минимизации резкого, опасного для больного с ХСН снижения АД при лечении ИАПФ?

1. Терапия ИАПФ не показана больным с исходным уровнем систолического АД менее 80 - 85 мм рт.ст. Этот показатель существенно варьирует в разных книгах, статьях и рекомендациях в зависимости от опыта и личных представлений авторов. Приведенные цифры, с одной стороны, действительно минимальные, но с другой - вполне достаточные. Ведь чем ниже (в пределах разумного) уровень АД, тем ниже посленагрузка для ослабленного сердца больного с ХСН.
2. У больных с исходной гипотонией следует использовать возможные способы стабилизации АД перед началом лечения ИАПФ. Это включает в себя сохранение больным в первые 2 - 3 дня терапии полупостельного режима. Использование небольших доз (10-15 мг/сут) стероидных гормонов; внутривенное введение раствора альбумина, инъекции кордиамина, аккуратное применение положительных инотропных средств - дигоксина (до 0,25 мг, можно внутривенно) и/или допамина (до 2 - 5 мкг/кг/мин).
3. Необходимо избегать одновременного назначения (иногда временно) препаратов, способствующих дополнительному снижению АД, - вазодилаторов, в том числе и нитратов (!), антагонистов кальция и БАБ. После стабилизации уровня АД при необходимости можно вернуться к применению указанных препаратов.

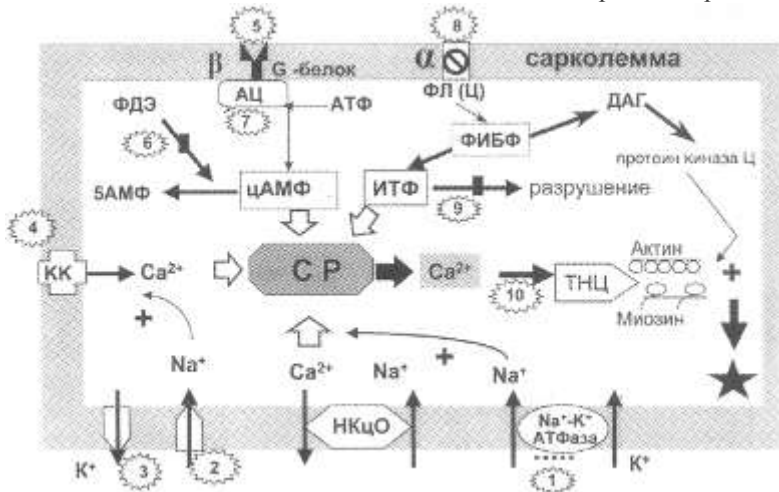
4. Предшествующая активная терапия мочегонными препаратами приводит к гиповолемии и компенсаторной гиперактивации РААС. Это значительно повышает риск снижения АД в ответ на применение ИАПФ. Поэтому перед началом лечения больных с ХСН ИАПФ целесообразно избегать большого диуреза (особенно накануне) и чрезмерного обезвоживания больного.
5. Дозирование ИАПФ должно начинаться с очень малых доз с их очень медленным титрованием. Оптимальным ИАПФ для начала терапии больных с ХСН и гипотонией является каптоприл, обладающий наименьшим периодом полувыведения из организма. В следующем разделе будут приведены типичные стартовые и максимальные (целевые) дозы ИАПФ. Так вот, для случаев гипотонии стартовые дозы могут еще уменьшаться вдвое, например для каптоприла до 3,125 мг (1/8 таблетки 25 мг). От врача требуются упорство и сила убеждения, чтобы объяснить больному необходимость переждать первые, иногда трудные дни лечения. Конечно, этого может добиться только врач, верящий в необходимость назначения ИАПФ при ХСН, несмотря на приводящие трудности, в том числе и гипотонию. В исследовании CONSENSUS был установлен факт - если терапию ХСН начинали с применения эналаприла в дозе 5 мг, число серьезных снижений АД составляло 11,8%, а при снижении стартовой дозы до 2,5 мг - 3,2%. (К. Swedberg и соавт., 1990). Без большого риска ошибиться можно предположить, что при стартовой дозе в 1,25 мг число случаев резкого падения АД было бы еще гораздо меньше.
6. И наконец, следует упомянуть условия, при которых риск падения АД при назначении ИАПФ максимален:
 - тяжелая ХСН (IV ФК);
 - высокоренинная форма ХСН [клинические признаки - низкое пульсовое АД (менее 20 - 30 мм рт.ст.), набухшие шейные вены даже в положении стоя (высокое центральное венозное давление - ЦВД), холодные на ощупь конечности];
 - гиповолемия.

Завершая этот раздел, можно констатировать, что неспособность назначить ИАПФ больному с ХСН из-за развития гипотонии в подавляющем большинстве случаев свидетельствует о недостаточной квалификации лечащего врача и, главное, о том, что доктор не проникся духом обязательности лечения ИАПФ каждого больного с ХСН. Мы наблюдали больных, у которых с трудом удавалось назначать 3,125 мг каптоприла и которых постепенно (на протяжении 3-4 мес) доводили до суточной дозы 75 мг каптоприла или 20 мг эналаприла.

Есть ли разница в способности различных ИАПФ снижать АД у больных с ХСН? Это сложный и не до конца выясненный вопрос. В литературе имеются сведения о том, что периндоприл имеет преимущества по безопасности в сравнении с эналаприлом и каптоприлом и практически не вызывает снижения АД в ответ на назначение первой дозы ИАПФ (R. MacFayden и соавт., 1991). Конечно, результаты этого сравнительно небольшого исследования (48 больных) не позволяют считать периндоприл средством выбора в лечении ХСН, однако при прочих равных условиях делают терапию этим ИАПФ более комфортной. Мало того что безопасно назначать первую дозу периндоприла, так еще и оптимальная доза достигается в два шага (2 мг - 4 мг), в то время как для каптоприла и эналаприла в три - четыре. Кроме того, в сравнительных исследованиях с эналаприлом меньшее падение АД вызывал современный ИАПФ фозиноприл (F.Zannad и соавт., 1998; V.Mareev и соавт., 1998). Так, ортостатическая гипотензия при использовании фозиноприла встречалась в 1,6%, а при лечении эналаприлом - в 7,6% случаев, и различия между группами были достоверными. Поэтому на сегодняшний день при гипотонии, вероятно, наилучшим выбором (хотя и не обязательным) может быть использование именно фозиноприла или периндоприла. И все же нельзя забывать о базовых правилах.

Малые дозы ИАПФ в начале лечения и постепенное их увеличение - принцип терапии ХСН ИАПФ, позволяющий избежать подавляющего большинства побочных реакций.

Рис. 34. Механизм действия положительных инотропных средств



Примечание. Цифрами показаны точки приложения действия положительных инотропных препаратов (см. подробнее раздел 5.3.3.).

- 1 - сердечные гликозиды
- 2- "открыватели" натриевых каналов
- 3 - блокаторы выхода калия
- 4 - "открыватели" кальциевых каналов
- 5 - стимуляторы b-рецепторов
- 6 - стимуляторы аденилатциклазы
- 7 - ингибиторы фосфодиэстеразы
- 8 - стимуляторы a-рецепторов
- 9 - блокаторы разрушения инозитолтрифосфата
- 10 - сенситизаторы кальция

Рис. 35. Роль ионов кальция и АТФ в регуляции сокращения и расслабления



Рис. 36. Обеспечение клетки энергией при гипоксии (ХСН)



Рис. 37. Сравнение позитивного инотропного эффекта агониста бета-рецепторов добутамина и кальция у больных в зависимости от тяжести ХСН

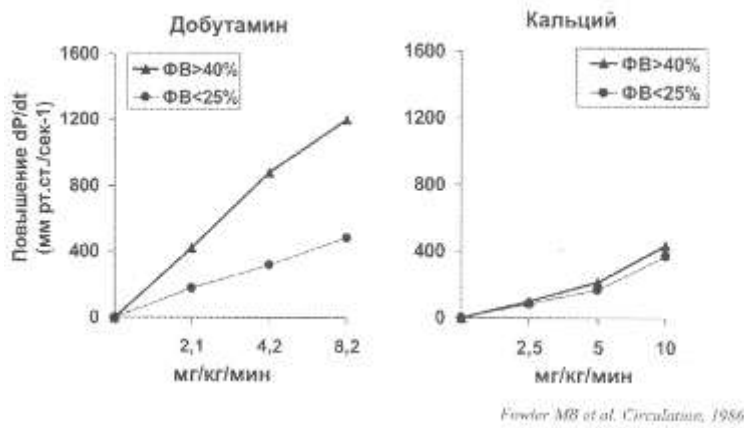


Таблица 10. Основные свойства БАБ, применяемых в лечении ХСН

Свойства	Бисопролол(конкор)	Карведилол(Дилатренд)	Метопролол(Беталок ЗОК)	Соталол(соталекс)
Сила блокады бета-рецепторов	10	4	1	0,3
Селективность бета1 : бета2)	75 : 1	Нет	20 : 1	Нет
Внутренняя СМА	Нет	Нет	Нет	Нет
Мембраностабилизация	Нет	Есть	Нет	Нет
Абсорбция, %	> 90	~30	>90	~70
Биодоступность, %	90	~30	~50	90
Метаболизм при прохождении через печень	< 10	Есть	Есть	Нет
Связь с белками, %	~30	95	92	0

Растворимость в жирах	+	++	+++	0
Период полувыведения, ч	10-12	7-9	3-4 (20)	12
Выведение в виде метаболитов, %	50	98	~90	100
Число приемов	1	2	2-3 (1)	2
Начальная доза (у больных с ХСН), мг	1,25	3,125 2 раза	12,5	20 2 раза
Оптимальная доза (у больных с ХСН)	10	25 2 раза	100	160 2 раза
Вазодилатация	Нет	α- блокада	Нет	Нет
Антипролиферативные свойства	Нет	Есть	Нет	Нет
Антиоксидантные свойства	Нет	Есть	Нет	Нет
Антиаритмические свойства	Нет	Нет	Нет	Есть

5.1.6. Фармакоэкономика ИАПФ

В последние годы большое внимание уделяется фармакоэкономике используемых методов терапии, в том числе и ХСН. Задача фармакоэкономического анализа проста - выявить соотношение между стоимостью лечения и его эффектом. В практической жизни каждый из нас ежедневно (или очень часто) решает фармако-экономические задачи или слышит их решения в рекламных роликах: "выгодней купить одну упаковку чего-нибудь хорошего и дорогостоящего вместо двух упаковок более дешевого и не экономичного". Когда это касается стирального порошка или шампуня, то тут всем все ясно. Как только дело доходит до лечения, сразу начинаются сложности. К сожалению, все фармакоэкономические расчеты в медицине в нашей стране сводятся лишь к учету стоимости лекарства, причем врачи добровольно берут на себя функцию бухгалтера, подсчитывающего финансовые возможности больного. Почему-то в расчет не принимаются эффект проводимой терапии, уменьшение осложнений, число госпитализаций и т.п. В сознании укоренилось, что лечение в больнице - это бесплатно, а вот за лекарство приходится платить. Однако в мире не бывает ничего бесплатного. Каждое ухудшение состояния больного, визит к врачу, дополнительные анализы, снятая электрокардиограмма, не говоря уже о госпитализации, обходятся государству гораздо дороже, чем собственно стоимость лекарства (см. раздел 1.1, рис. 1).

Поэтому приняты два самых простых способа подсчета экономической эффективности проводимого лечения:

ПЕРВЫЙ ПОДСЧЕТ: количество средств, которые необходимо затратить на спасение 1 года жизни 1 пациента.

ВТОРОЙ ПОДСЧЕТ: реальные затраты на лечение с учетом разницы потраченных (в том числе на лекарства, дополнительные анализы и т.п.) и сэкономленных (в том числе за предотвращенные госпитализации, вызовы скорой помощи, визиты к врачу и т.д.) средств.

Так как в отечественной медицинской литературе мы не встретили систематического, подробного и понятного изложения этого вопроса, приводим упрощенный алгоритм расчетов:

1. Необходимо иметь результаты плацебо-контролируемого исследования, в котором известна длительность лечения и исследовалась смертность и заболеваемость.

2. Определяется абсолютный процент смертей в каждой из групп и исчисляется, сколько смертей было предотвращено во время лечения какого-нибудь числа пациентов (обычно рассчитывается на 1000 больных, чтобы избежать десятых долей процентов).

3. Делением 1000 на число предотвращенных смертей определяется, сколько пациентов нужно пролечить для спасения одной жизни.

4. Умножением стоимости лекарства на количество месяцев терапии и число, определенное в п.3, получается необходимая стоимость лекарств (затраты) для спасения одной жизни в период исследования.

5. Показатель нормализуется в расчете на год терапии.

6. По той же схеме добавляются (если они были) расходы на дополнительное обследование, анализы, процедуры, осмотры медсестрой, врачом и т.п. в группе активного лечения в сравнении с плацебо (в исследованиях с лекарствами это бывает редко, так как обе группы - и активную и контрольную - стремятся обследовать одинаково).

7. Из полученных средств вычитается стоимость предотвращенных госпитализаций, амбулаторных лечений обострения болезни, вызовов службы скорой помощи и т.п. Расчеты по каждому из этих пунктов абсолютно одинаковы, поэтому мы приводим схему лишь для госпитализаций.

8. Определяется абсолютный процент госпитализаций в каждой из групп и исчисляется, сколько поступлений в больницу было предотвращено во время лечения какого-нибудь числа пациентов (обычно рассчитывается на 1000 больных, чтобы избежать десятых долей процентов).

9. Полученная цифра числа госпитализаций умножается на стоимость лечения в стационаре и в итоге выясняется сумма экономии в расчете на 1000 больных в течение лечения.

10. Показатель нормализуется в расчете на 1 год. Это экономия, достигаемая при лечении 1000 пациентов в течение 1 года.

11. Если умножить цену дополнительного лечения (лекарства) на 1000 (больных) и на 12 (мес) и из полученного результата (затраты) вычесть показатель, рассчитанный по пп. 8-10 (экономия), то получатся реальные затраты на лечение больного исследованным способом (**ВТОРОЙ ПОДСЧЕТ**).

12. Далее, если показатель экономии (из п. 10) поделить на 1000 и умножить на цифру, полученную в п. 3, то мы узнаем экономию, достигаемую при лечении того числа больных, которое необходимо пролечить для спасения одной жизни.

13. Наконец, из цифры, полученной в п. 4 (затраты на спасение одной жизни), следует вычесть цифру, полученную в п.12 (экономия при спасении одной жизни), и мы получим реальную стоимость спасения жизни (**ПЕРВЫЙ ПОДСЧЕТ**).

При первом подсчете цифра всегда положительна, так как механизм спасения жизни пациентов всегда затратный, однако эти траты могут быть разными. Они зависят, во-первых, от цены лекарства, процедуры, операции, а во-вторых, от того, сколько больных необходимо пролечить, чтобы спасти одну жизнь (или, точнее, 1 год жизни), а в-третьих, от предотвращенных в процессе лечения трат на дополнительное обследование и лечение.

Например, по данным исследования, в Великобритании в 1998 г. при лечении ИАПФ всех больных с ХСН стоимость "спасения" 1 года жизни 1 больного составляет 502 фунта (~800 долл. США). Для сравнения - при постановке кардиостимуляторов аналогичные траты составляют 1100 фунтов, замене сердечного (аортального) клапана - 1140 фунтов, аортокоронарного шунтирования (АКШ) - от 2090 фунтов при трехсосудистом (высокий риск, предотвращается больше смертей) до 18830 фунтов при однососудистом поражении (низкий риск, предотвращается относительно мало смертей) и т.п. (J.McMurray, 1998). Смысл в том, что применение ИАПФ является самым экономически обоснованным способом лечения кардиологических больных. При расчетах на наиболее адекватный по цене в России ИАПФ каптоприл (данные SAVE) стоимость спасения жизни оказывается почти вдвое выше - 40 342 руб., или 1440 долл. США. Для других ИАПФ эти показатели

еще хуже. Ситуация объясняется тем, что стоимость медицинского обслуживания в России все еще очень низка и экономия от предотвращенных госпитализаций, амбулаторного лечения и вызовов скорой медицинской помощи гораздо ниже, чем в развитых странах.

При **втором способе** подсчета на одну чашу весов кладутся расходы (при лечении ХСН без специального контроля в повседневной практике эти расходы составляет лишь стоимость лекарства), а на другую - доходы (деньги от сэкономленных госпитализаций, обострений декомпенсации, вызовов службы скорой помощи и т.п.). В этом случае итоговая цифра может быть как положительной (затратное лечение), так и отрицательной (экономичное лечение). **В России фармакоэкономические подсчеты делать довольно сложно, так как стоимость лекарств у нас уже близка к мировой, а оплата труда врачей и стоимость госпитального и амбулаторного лечения мизерны. Более того, точные реальные цены стоимости госпитализаций, амбулаторного лечения, вызовов службы скорой помощи и т.п. не унифицированы. Тем не менее даже в этой ситуации ИАПФ экономически обоснован при лечении ХСН.**

Так, по данным исследования SOLVD, ИАПФ эналаприл при лечении 1000 больных в течение 1 года позволяет предотвратить 65 госпитализаций из-за обострения ХСН и 99 по другим причинам. Экономия, по ценам НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, составляет 3 212 000 руб. Стоимость эналаприла (ренитека) для лечения 1000 больных в течение года - 1 825 000 руб. Таким образом, экономия от лечения составляет 1387 руб. в год (~ 115 руб./мес) при расчете на одного пациента.

Результаты исследования FEST с фозиноприлом показали, что при 6-месячном лечении предотвращается от 44 до 92 госпитализаций, от 106 до 182 обострений ХСН, требующих амбулаторной помощи, и от 46 до 125 вызовов экстренной (скорой) помощи. Указанный разброс зависит от сопутствующего применения (или неприменения) сердечных гликозидов. В итоге экономия составляет 1 854 000 руб. за 6 мес, или 3 708 000 руб. за год лечения. Стоимость лечения фозиноприлом (моноприлом) 1000 больных составляет 1 020 000 руб. на 6 мес, или 2 040 000 руб. за год. В итоге экономия от лечения в расчете на 1 больного в год составляет 1668 руб. (€139 руб./мес).

Таким образом, **каждый врач должен помнить, что лечение ХСН ИАПФ экономически выгодно и позволяет экономить средства бюджетов здравоохранения.** Такая экономия позволит аккумулировать средства на поддержку льготного обеспечения жизненно важными лекарствами (теми же ИАПФ).

5.1.7. Общая характеристика и дозы ИАПФ

Вопрос об оптимальных дозах ИАПФ стоит весьма остро. Не секрет, что основные исследования, которые доказали способность ИАПФ улучшать выживаемость больных с ХСН, проводились с большими дозами препаратов. В повседневной же практике врачи если и назначают ИАПФ, то в дозах существенно (в разы) меньших. Ниже представлены основные характеристики и дозы тех ИАПФ, которые соответствуют принципам "медицины доказательств" для лечения ХСН.

Каптоприл - стартовая доза 6, 25 мг 2-3 раза в день с постепенным повышением до оптимума (25 мг 2-3 раза в день). Во избежание гипотензии увеличение дозы проводят медленно (удвоение лишь при систолическом АД более 90 мм рт.ст. и не чаще чем 1 раз в неделю). Частота приемов увеличивается до 3 при тяжелой ХСН (III- IV ФК).

Максимальная доза 150 мг/сут.

Эналаприл - стартовая доза 2,5 мг с постепенным повышением до оптимума - 10 мг 2 раза в день. Контроль тот же, что и у каптоприла.

Максимальная доза 40 мг/сут.

Фозиноприл безопасен в сравнении с другими ИАПФ при дополнительных явлениях почечной недостаточности, реже вызывает кашель.

Стартовая доза 2,5 мг, оптимальная - 10 мг 2 раза в день. Максимальная доза 40 мг/сут.

Рамиприл - стартовая доза 1,25 мг/сут с постепенным повышением до оптимума - 5 мг 2 раза в сутки. Максимальная доза - 20 мг/сут.

Трандолаприл]- стартовая доза 1 мг с последующим повышением до оптимума - 4 мг однократно в сутки.

Лизиноприл - стартовая доза 2,5 мг с повышением до 10 мг, однократно в сутки.

Как мы уже говорили выше, в России популярен и еще один ИАПФ - **периндоприл**. Его стартовая доза - 2 мг (при гипотонии 1 мг), оптимальная - 4 мг и максимальная - 8 мг, однократно в сутки.

Вопрос о сравнительной эффективности низких и высоких доз ИАПФ активно исследовался, но однозначных ответов получить не удалось. Причиной является коллизия между тем, чего добивались в крупных контролируемых исследованиях с ИАПФ, и тем, какие цели ставят перед собой в реальной жизни практические врачи.

Таблица 11. Эффекты основных средств лечения ХСН

Показатель	ИАПФ	Диуретики	Гликозиды	БАБ	Альдактон
Клиника	++	++	+	0+	+
Качество жизни	++	-	0	0+	0
Заболеваемость	++	?	+	+	++
Выживаемость	++	?	0	++	++

53

В клинических исследованиях основная цель - это доказать эффективность лечения в популяции (на многих тысячах больных). Поэтому дозы двух классических ИАПФ каптоприла и эналаприла составляли 150 и 40 мг/сут соответственно (исследования CONSENSUS, SAVE, SOLVD).

В реальной практике врача беспокоит прежде всего разумная эффективность, а главное, безопасность лечения у данного конкретного больного. Поэтому в реальной клинической практике ИАПФ применяются в гораздо меньших дозах. Так, по Российской базе данных исследования CIBIS II с БАБ бисопрололом (см. подробнее раздел 5.4.3), каптоприл у больных с ХСН применялся в дозе 54 мг/сут (36% от максимума, или 72% от средней суточной), а эналаприл - 12 мг/сут (30% от максимума, или 60% от средней дозы). Аналогичные результаты получены и по итогам исследования IMPROVEMENT HF. В Европе врачи-терапевты в реальной жизни назначают каптоприл в дозе 32% (~ 48 мг/сут) от максимума (150 мг/сут). Средняя доза эналаприла составила 66% (~ 13,2 мг/сут) от оптимальной (20 мг/сут), что соответствует 33% от максимума (40 мг/сут). Относительно лучше выглядел периндоприл. Врачи-терапевты назначали его в средней дозе 3,6 мг/сут, что составляет 45% от максимальной дозы (8 мг/сут), или 90% от средней терапевтической (4 мг/сут).

Как видно, дозировки ИАПФ в реальной жизни сильно уступают тем, с помощью которых в крупных контролируемых исследованиях была доказана удивительная эффективность ИАПФ при лечении ХСН.

Даже если врачи и назначают больным с ХСН ИАПФ, то в невысоких дозах. Указанная разница между рекомендуемыми по результатам крупных исследований и применяемыми в практике дозами ИАПФ характеризует собой разумную осторожность и консервативность практикующих врачей.

Есть ли убедительные объективные данные, позволяющие рекомендовать обязательное стремление к назначению высоких доз ИАПФ? Обратимся к имеющимся на этот счет результатам многоцентровых контролируемых исследований.

В исследовании NETWORK сравнивали эффективность и безопасность лечения ХСН эналаприлом в дозах 2,5 мг 2 раза в сутки (506 больных), 5 мг 2 раза в сутки (510 больных) и 10 мг 2 раза в сутки (516 больных) в течение 24 нед.

В итоге отмечена небольшая и недостоверная тенденция к снижению смертности при применении высокой (20 мг/сут) дозы эналаприла - 2,9% против 3,3% при дозе 10 мг/сут и 4,2% при наименьшей дозировке 5 мг/сут. Заболеваемость, частота обострений ХСН и число госпитализаций не менялись в зависимости от дозы эналаприла.

В другом исследовании ATLAS сравнивались эффективность и безопасность 36-месячного лечения 3594 больных с ХСН низкой (чаще всего применяемой рядовыми терапевтами) и в 7 раз (!) более высокой дозой лизиноприла. В итоге назначение 32,5-35 мг лизиноприла в сутки против 2,5 - 5 мг в сутки приводило к тенденции снижения риска смерти на 8% (недостоверно), некоторому снижению риска госпитализаций (на 12%) и достоверному уменьшению госпитализаций от обострения декомпенсации (на 25%). При этом гипотензия 31% против 21% и гиперкалиемия 26% против 17% чаще встречались при применении высокой дозы лизиноприла.

Подтверждение этим фактам было получено и в популяционных исследованиях 1999 г., результаты которых были представлены на 72-й Научной сессии Американской коллегии кардиологов в марте 2000 г. Увеличение дозировок ИАПФ до максимума очень незначительно и недостоверно влияло на смертность, но число госпитализаций при этом имело тенденцию к росту.

Таким образом, можно заключить, что **стремление к назначению высоких доз ИАПФ больным с ХСН, видимо, может несколько повысить их эффективность, хотя и риск побочных эффектов возрастает, и, естественно, стоимость лечения.** Однако вопрос о дозировках не так прост, как кажется на первый взгляд, и имеет ярко выраженную национальную окраску.

В феврале 1999 г. в Америке были напечатаны рекомендации по лечению ХСН, в которых строго рекомендуется использование высоких доз ИАПФ, но для России эти рекомендации не всегда приемлемы.

Например, рекомендуемая целевая доза для самого доступного и известного ИАПФ каптоприла указана 150 - 300 мг/сут (!). Эта рекомендация, мягко говоря, странновата, серьезных исследований с суточной дозой каптоприла 300 мг не проводилось даже в США. А в других странах (в том числе и в России) выполнение подобных рекомендаций невозможно. Например, в Китайском исследовании по применению каптоприла после инфаркта миокарда пациентов едва удавалось доводить до дозировок 25-50 мг. Средняя доза каптоприла в России, как уже говорилось выше, составила 54 мг. Очевидно, что переносимость лекарств варьирует от нации к нации. Это относится не только к ИАПФ. Никогда в России не применяли 240 мг пропранолола с первого дня после ОИМ или 400 мг нифедипина при лечении первичной легочной гипертензии, как это рекомендовалось в США, по той простой причине, что пациенты таких дозировок просто не переносили.

Поэтому сегодня можно рекомендовать принцип - **начинать лечение ИАПФ с маленьких доз и последующим их удвоением каждые 1-2 нед при хорошем самочувствии пациента и отсутствии побочных реакций.** Следует пытаться довести суточную дозу каптоприла хотя бы до 75 мг (при двух - трехразовом применении), эналаприла до 20 мг, фозиноприла до 20 мг, рамиприла до 10 мг (все - при двухразовом применении), лизиноприла до 10 мг и периндоприла до 4 мг (при однократном применении).

5.1.8. Заключение по ИАПФ



Эффективность ИАПФ проявляется от самых начальных до самых поздних стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ и декомпенсацию при сохраненной систолической, насосной функции сердца. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на продление жизни больных с ХСН.

Необходимо помнить, что ни гипотония, ни начальные проявления почечной дисфункции не являются противопоказаниями для назначения ИАПФ, а лишь требуют более частого контроля, особенно в первые дни лечения. ИАПФ возможно не назначать лишь 5-7% больных с ХСН, которые демонстрируют непереносимость этих лекарственных средств.

При этом подразумевается, что малый процент отмен ИАПФ из-за побочных реакций регистрируется при правильном и аккуратном дозировании этих препаратов.

Благодаря высокой эффективности, способности улучшать прогноз больных и малому числу побочных реакций ИАПФ заслуженно занимают первую позицию среди препаратов, используемых в лечении ХСН.

5.2. Диуретики (мочегонные средства)



5.2.1. Механизм задержки жидкости и образования отеков при ХСН

Одним из важнейших факторов, во многом определяющих клинические проявления ХСН, является задержка натрия и воды в организме. В связи с избыточным накоплением жидкости больной ощущает одышку, у него увеличивается в размерах печень, появляются периферические отеки и т.п. Устранение избыточного количества жидкости из организма - один из главных принципов терапии ХСН. Поэтому необходимо точно представлять себе процессы, приводящие к задержке жидкости в организме больного с ХСН.

1. При снижении СВ происходит естественное снижение почечного кровотока. Уменьшение кровоснабжения клубочков постепенно прогрессирует и при клинически выраженной ХСН может достигать 70%. Т.е. **почечный кровоток при тяжелой ХСН составляет лишь 30% от нормы.**
2. Параллельно уменьшению почечного кровотока начинает снижаться и скорость клубочковой фильтрации. Однако скорость клубочковой фильтрации определяется разницей в диаметрах приводящей и отводящей артериолы клубочка. При ХСН для поддержания достаточного уровня клубочковой фильтрации происходит резкое, стимулированное А II спазмирование отводящей (эфферентной) артериолы (рис. 29 на стр. 74, рис. 60 на стр. 176). Поэтому **скорость клубочковой фильтрации при ХСН снижается меньше, чем почечный кровоток, составляя 60 - 65% от нормальной.**
3. Однако **рост фильтрации за счет спазма отводящей артериолы сопровождается ростом облигатной проксимальной реабсорбции** (рис. 31). Реабсорбция - это процесс обратного пропотевания части первичной мочи, образовавшейся при фильтрации, из канальцев в капилляры. Этот процесс зависит от разницы

онкотического давления первичной мочи и гидростатического давления в капиллярах. Отводящая артериола клубочка непосредственно переходит в артериолу проксимального канальца, а после места констрикции давление в капиллярах естественно падает и реабсорбция увеличивается. Кроме того, этот феномен приводит к повреждению мембран клубочков. Эти изменения, получившие название <застойная почка>, приводят к выраженной протеинурии и потере белка из организма.

4. В дистальных канальцах за счет действия альдостерона увеличивается реабсорбция натрия и идущей за ним по осмотическому градиенту жидкости (рис. 31).
5. Наконец, в собирательных трубочках за счет действия вазопрессина (антидиуретического гормона) реабсорбируется осмотически свободная вода (рис. 31).

В итоге происходит избыточная задержка жидкости в сосудистом русле, т.е. увеличивается объем циркулирующей крови. Из сосудистого русла эта жидкость может перемещаться в интерстициальное пространство, что определяет (как мы говорили выше) симптомы ХСН. Этот процесс схематично представлен на рис. 32.

Как видно, разность трех основных сил в сосудах и тканях (внутриклеточном или интерстициальном пространстве) определяет движение жидкости. <Выдавливание> жидкости из сосудов в ткани определяет разница в гидростатическом давлении в капиллярах и противостоящем ему тканевом давлении. <Удерживают> жидкость в сосудистом русле онкотическое (определяемое содержанием белка) и осмотическое (определяемое содержанием электролитов, прежде всего натрия) давление. Противостоят этому соответственно онкотическое и осмотическое давление в тканях.

В левой части рисунка представлена ситуация в норме, когда все указанные силы уравновешены и задержки жидкости, а также перехода ее в ткани не происходит.

В правой части рисунка отражена ситуация при клинически выраженной ХСН. Как видно, гидростатическое давление резко возрастает, что значительно повышает движение жидкости в ткани. Онкотическое давление в сосудистом русле снижается за счет истинной потери белка <застойной почкой> и феномена разведения. Одновременно происходит и разобщение активности вазопрессина и осмолярности плазмы, что сопровождается феноменом гипонатриемии разведения и снижением осмотического давления в сосудах. Таким образом, обе силы, удерживающие жидкость в сосудистом русле, при ХСН ослабевают. В итоге происходит накопление жидкости во внутриклеточном (интерстициальном) пространстве и развитие отеков (см. рис. 32).

Для борьбы с этими процессами и применяются лекарственные средства, способствующие выведению избыточной жидкости из организма, получившие название <мочегонные препараты> или <диуретики>, выводящие избыточную жидкость из организма.

Эти лекарства призваны снизить гидростатическое давление в сосудах. Исторически прототипом такой терапии было кровопускание, применявшееся лекарями с глубокой древности и позволявшее снизить именно гидростатическое давление в сосудистом русле. Другая возможность - это увеличение почечного кровотока и фильтрации. Улучшение функции почек должно привести к снижению потери белка и росту онкотического давления. Однако ясно, что введение альбумина и плазмы также поможет перемещению жидкости из внутриклеточного пространства в сосуды и ее последующему выведению из организма. Уменьшение феномена <разведения> будет способствовать росту осмотического давления и еще большему перемещению жидкости из тканей в сосудистое русло. На этом основан принцип действия осмотических диуретиков. Однако следует помнить, что простое перемещение жидкости из тканей в сосуды без последующего ее усиленного выведения из организма чревато осложнениями вплоть до развития отека легких. Поэтому и необходимо применение активных диуретических препаратов, позволяющих менять соотношение между фильтрацией (увеличение) и реабсорбцией

(уменьшение) электролитов и воды в почках больного с ХСН. Рассмотрению механизмов действия, плюсов и минусов терапии мочегонными препаратами и посвящен настоящий раздел.

5.2.2. Общие положения, плюсы и минусы диуретической терапии

С точки зрения современной "медицины доказательств" диуретики - самые не исследованные препараты для терапии больных с ХСН. С одной стороны, их эффективность и необходимость при лечении больных с сердечной декомпенсацией не вызывает сомнений. С другой - даже при желании проведение плацебо-контролируемых исследований с мочегонными препаратами выглядит трудно осуществимым. Для такого исследования необходимо создание контрольной группы среди пациентов с ХСН, которые заведомо будут лишены возможности принимать мочегонные препараты, что выглядит практически невозможным. Исходя из этого, диуретики априори причислены к основным и необходимым лекарствам для лечения ХСН.

Действительно, в нашем сознании ХСН ассоциируется с задержкой жидкости в организме и застойными явлениями в одном или обоих кругах кровообращения. Но, как уже говорилось выше, это только верхушка айсберга. Часть больных с ХСН имеет весьма умеренные проявления декомпенсации. Поэтому врачу так важно преодолеть стереотип, диктующий назначение мочегонных любому пациенту, которому выставлен диагноз ХСН. **Мочегонные препараты показаны лишь больным с ХСН, имеющим клинические признаки и симптомы избыточной задержки жидкости в организме.** И нет никакой необходимости в применении диуретиков в отсутствие застойных явлений и тем более с профилактической точки зрения.

Если обратиться к базе данных исследования SOLVD, включившей 6797 больных с ХСН, получавших ИАПФ эналаприл или плацебо, то появляется возможность провести ретроспективный анализ влияния диуретиков на прогноз больных с ХСН. Выясняется, что в группе пациентов с ХСН, получавших лечение активными мочегонными, уровень сердечно-сосудистой смертности был выше, чем в группе нелеченных (11,4% против 4,6%). После нормализации на тяжесть ХСН и сопутствующее лечение было определено, что увеличение риска смерти больных с ХСН, получающих лечение активными мочегонными, составляет 33%. Это же относится и к риску внезапной смерти, который традиционно связывают со способностью диуретиков вызывать электролитный дисбаланс (гипокалиемию и гипомагниемию). Иными словами, применение высоких доз мочегонных при лечении ХСН - это балансирование между клиническим улучшением, с одной стороны, и опасностью осложнений и негативного влияния на прогноз, с другой.



Мочегонные препараты, несмотря на положительное клиническое действие и способность к объемной разгрузке сердца, обладают двумя основными негативными свойствами - они активируют нейрогормоны, способствующие прогрессированию ХСН (прежде всего РААС), и вызывают электролитные нарушения, чреватые развитием нарушений ритма сердца. Поэтому мочегонные препараты нельзя отнести к патогенетически обоснованным средствам лечения ХСН, но они остаются необходимым компонентом в лечении ХСН.

Принципиальными моментами в лечении мочегонными являются:

- применение мочегонных вместе с ИАПФ;***
- назначение слабейшего из эффективных у данного больного диуретиков;***

-назначение мочегонных препаратов должно осуществляться ежедневно в минимальных дозах, позволяющих добиться необходимого положительного диуреза (для активной фазы лечения обычно + 800 + 1000 мл в сутки, для поддерживающей - не более + 200 мл с контролем

массы тела).

Действительно, представленные из формуляра по лечению ХСН сведения об эффективности диуретиков в лечении ХСН не вызывают сомнений в необходимости их применения при лечении декомпенсации. Однако всем известны и негативные стороны лечения мочегонными, особенно при достижении форсированного диуреза. Поэтому можно сказать, что при всей полезности и неизбежности применения диуретиков в комплексной терапии ХСН следует пытаться назначать их лишь по строгим показаниям и так поздно (в плане прогрессирования ХСН), и так редко, как это возможно.

5.2.3. Можно ли отказаться от применения диуретиков при ХСН?

Проверить способность больных с ХСН находиться без диуретиков очень трудно. Тем не менее единичные из исследований по попыткам отмены мочегонных препаратов больным с ХСН наводят на серьезные размышления.

Первым можно упомянуть исследование, в котором 14 пациентам с ХСН и застойными явлениями с успехом применялась терапия комбинацией активного и калийсберегающего диуретика (фуросемид + амилорид). Попытка перевести этих больных на монотерапию ИАПФ каптоприлом оказалась успешной только у 10 пациентов, в то время как у 4 (28,6%) развились признаки острой левожелудочковой недостаточности, потребовавшей добавления к терапии мочегонных средств.

В другом специальном протоколе 44 пациентам с выраженной ХСН, получавшим ежедневно в среднем 60 мг/сут фуросемида, рандомизированно, двойным слепым методом был назначен ИАПФ лизиноприл или плацебо. Затем у всех пациентов были отменены диуретики. При опасном ухудшении состояния и чрезмерной гипергидратации больным могла быть возвращена терапия мочегонными средствами.

В итоге в период со 2-го по 42-й день наблюдения диуретическая терапия была возобновлена у 31 (70,5%) больного. Причем в группе назначения ИАПФ необходимая средняя доза диуретика была уменьшена до 34 мг/сут (почти вдвое), а в группе плацебо она не изменилась по сравнению с исходной. Но почти треть пациентов, длительно и ежедневно принимавших высокие дозы мочегонных, смогли обходиться без них в течение 7 нед (!).

Результаты этих исследований позволяют сделать три основных вывода:

- диуретики необходимы большинству больных с ХСН;
- величина диуреза больше, а потребность в мочегонных меньше при их сочетании с ИАПФ;
- у части пациентов, которые кажутся нам "диуретикзависимыми", можно безболезненно отменить диуретические средства.

Тем не менее и результаты приведенных исследований, и имеющиеся статистические данные свидетельствуют о чрезмерном увлечении практических кардиологов и терапевтов мочегонными средствами. Для более рационального лечения диуретиками необходимо запомнить, что, **несмотря на самый быстрый** (из всех основных средств лечения ХСН) **клинический эффект, диуретики приводят к гиперактивации нейрогормонов** (в частности, РААС) **и росту задержки натрия и воды в организме**. Это требует повторного применения мочегонных и формирует "диуретикзависимого" больного. Это выражение, введенное в клиническую практику Б.А.Сидоренко, как нельзя лучше отражает суть возникающей ситуации. Врач вынужден изо дня в день использовать мочегонные. Однако, как следует из приведенных выше сведений, *до 1/3 больных даже с клинически выраженной ХСН могут снизить дозу или вообще прекратить прием диуретиков.*

Рис. 38. Извращение отношения "сила сокращений/частота" при применении инотропных стимуляторов у больных с ХСН и "кардиопатией перегрузки"

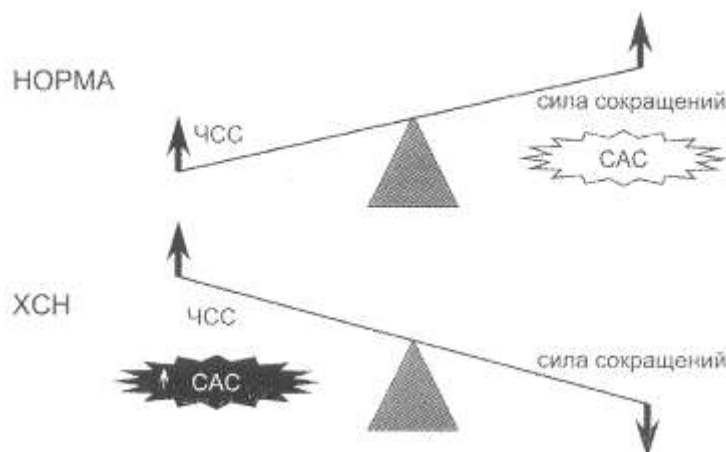
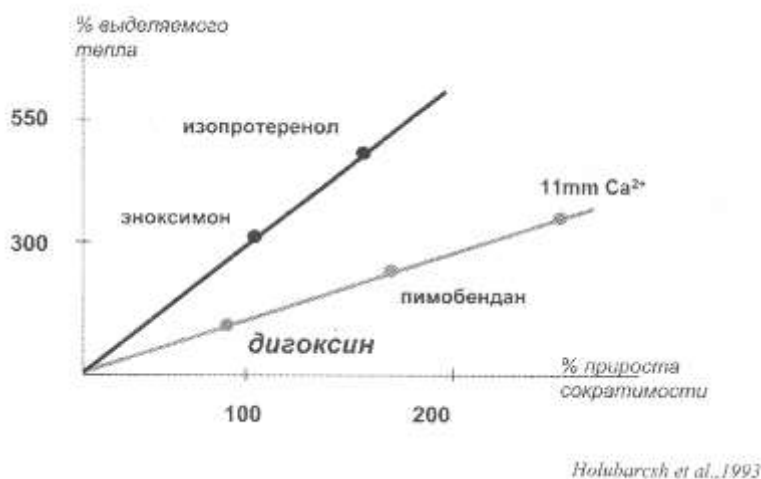


Рис. 39. Взаимосвязь между сократимостью и потреблением энергии при использовании положительных инотропных средств



5.2.4. Общая характеристика мочегонных

Классификация основных лекарственных средств, позволяющих усилить выведение воды из организма, т.е. тех, которые мы можем отнести к диуретикам или мочегонным средствам, традиционно строится исходя из локализации их действия в нефроне (рис. 31 на стр. 87). Как видно, первой зоной воздействия могут быть почечный клубочек (на рисунке цифра 1) и препараты, увеличивающие фильтрацию, можно с известной долей условности отнести к мочегонным. К ним относятся положительные инотропные средства (в частности, сердечные гликозиды), ксантиновые производные (эуфиллин), допамин. Препараты первого класса усиливают фильтрацию, однако за счет согласованного возрастания облигатной реабсорбции этот эффект в большой степени нейтрализуется. Поэтому прирост выделения мочи не достигает более чем 10%. Основным смыслом применения этого класса лекарств - это усилить действие основных классов мочегонных.

Особенностью **допамина** в отличие от большинства положительных инотропных средств является то, что он дополнительно влияет на почечный (клубочковый) кровоток и проксимальную реабсорбцию через стимуляцию допаминовых рецепторов. Этот эффект не параллелен положительному инотропному действию и при ХСН может иметь самостоятельное значение.

К основным мочегонным относятся препараты, влияющие на проницаемость канальцев для натрия и воды и способные блокировать процессы реабсорбции. Эти

препараты за счет своего влияния на реабсорбцию ионов натрия и хлора получили наименование салуретиков.

Большинство современных диуретиков (за исключением урегита) являются дериватами сульфаниламидов, точнее сульфомоильной кислоты (рис. 33). Из рисунка видно, что остаток сульфомоильной кислоты (обведен прямоугольником) присутствует в молекулах ингибитора карбоангидразы (ацетазоламида или диакарба), тиазидов (гидрохлоротиазида или гипотиазида), петлевых диуретиков (фуросемида, буметанида или буфенокса). Как видно, **разные по силе, механизму действия и локализации эффекта в нефроне диуретики не имеют принципиальных различий в химической структуре.** Справа на рисунке 33 показана принципиально отличная форма этакриновой кислоты, являющейся активным компонентом петлевого диуретика урегита.

Различие в действии диуретиков зависит прежде всего от локализации их действия в нефроне и интимного механизма влияния на реабсорбцию.

5.2.4.1. Препараты, действующие в области проксимальных канальцев

В области проксимальных канальцев (зона 2 на рис. 31 на стр. 87) реабсорбируется до 80% профильтрованной мочи, однако в основном этот процесс носит название облигатной (обязательной) реабсорбции. Этот участок нефрона проницаем и для воды, и для натрия, поэтому после его прохождения моча остается изотоничной по отношению к плазме. Этот процесс зависит от взаимоотношения гидравлического и коллоидно-осмотического градиента между проксимальным канальцем и окружающими его капиллярами. Этот процесс тесно связан с уровнем фильтрации, т.е. чем выше скорость фильтрации, тем большим становится градиент, перемещающий жидкость и растворенные электролиты (в эквивалентном количестве) из проксимального канальца в сосудистое русло.

В области проксимальных канальцев действуют осмотические диуретики и ингибиторы карбоангидразы.

Осмотические диуретики (маннитол) редко используются для лечения ХСН, а во многих руководствах даже отмечается, что они противопоказаны при тяжелой декомпенсации. Хотя опытные врачи, особенно в экстренных ситуациях, помнят об этом небезопасном, но в некоторых случаях последнем из возможных способов лечения критических больных с ХСН.

В действии осмотических диуретиков можно выделить три фазы:

1. При попадании в кровяной поток они увеличивают осмотическое давление, по типу <губки> втягивают жидкость из тканей в сосуды. На этом основано их применение у пациентов с отеком мозга, повышенным внутричерепным давлением, глаукомой. Процесс перемещения жидкости из тканей в русло может быть очень активным (лавинообразным) и трудно поддающимся контролю. При ХСН в этой фазе осмотические диуретики могут привести к отеку легких, что является главным ограничением к их использованию у этого контингента больных. В любой момент может появиться необходимость в экстренном применении петлевых диуретиков внутривенно (мы в нашей практике используем внутривенную инфузию лазикса непосредственно перед или во время введения осмотических мочегонных). Более того, врач, применяющий маннитол при ХСН, должен быть уверенным, что он сможет достичь быстрого и эффективного диуреза и контролировать состояние гемодинамики малого круга. Проблема в основном состоит в том, что при хорошей реакции пациента на петлевые диуретики маннитол не используется. Как раз показанием к его назначению служит рефрактерный отечный синдром, осмотические диуретики у больного с ХСН - это обычно крик отчаяния.

2. После увеличения объема циркулирующей крови наступает вторая фаза действия, связанная с резким увеличением фильтрации в почечных клубочках, причем осмотические диуретики свободно фильтруются, попадая в первичную мочу.

3. При попадании в проксимальные каналцы маннитол поддерживает высокое осмотическое давление первичной мочи. Это <связывает> эквивалентное количество растворенных электролитов и блокирует степень облигатной реабсорбции. В итоге достигается увеличение (иногда весьма значительное) диуреза.

Там же, в зоне проксимальных канальцев, действуют **и ингибиторы карбоангидразы**, получившие свое название благодаря уникальному механизму действия. Из препаратов этой группы обычно используется **ацетазоламид (диакарб)**.

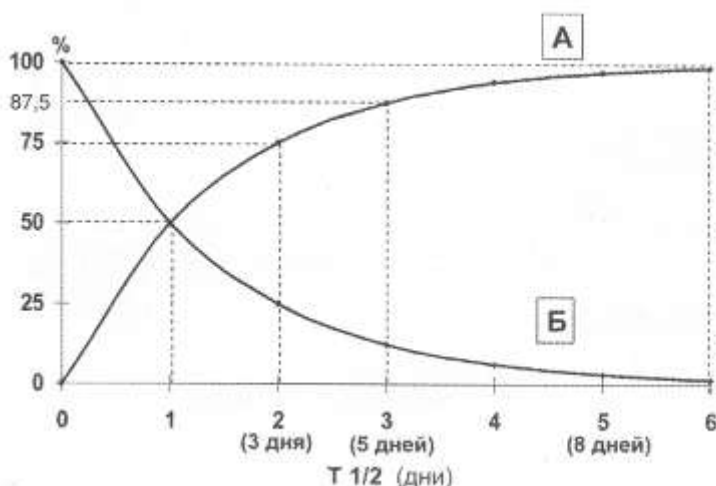
Фермент карбоангидраза играет ключевую роль в метаболизме угольной кислоты в эпителии проксимальных канальцев и поддерживает равновесие между содержанием угольной кислоты, с одной стороны, и ионами водорода и бикарбоната - с другой. Ионы водорода движутся в просвет клубочка, обмениваясь на ионы натрия, которые реабсорбируются вместе с бикарбонатами. Блокада карбоангидразы останавливает этот ионообмен, приводя к накоплению ионов водорода и постепенному ацидозу. В итоге нарушается реабсорбция натрия и незначительно повышается диурез.

При нормальном кислотно-щелочном состоянии (при отсутствии алкалоза) активность этого процесса невелика, поэтому диуретическое действие диакарба весьма слабое. Кроме того, быстрое истощение бикарбонатных ионов и развитие ацидоза с переизбытком ионов водорода сильно снижает эффективность ингибиторов карбоангидразы после 3 - 4 дней непрерывного лечения. Иная ситуация при метаболическом алкалозе, когда имеется переизбыток бикарбонатных ионов. Диуретическое действие ингибиторов карбоангидразы усиливается и сопровождается активацией ионообмена натрия на водород, блокадой реабсорбции натрия и диурезом. В подобных случаях ингибиторы карбоангидразы становятся важным подспорьем в диуретической терапии декомпенсированных больных, о чем, к сожалению, обычно забывают практикующие врачи.

Рис. 40. Химическая структура сердечных гликозидов



Рис. 41. Кривые нарастания (А) содержания гликозидов При насыщении и снижении (Б) их концентрации при отмене (% от максимума)



5.2.4.2. Диуретики, действующие на восходящую часть петли Генле

В настоящее время в основном применяются два класса мочегонных средств, действующих на восходящую часть петли Генле.

В этом разделе мы рассмотрим самые эффективные и популярные диуретические средства, которые и олицетворяют собой в сознании большинства практикующих врачей само понятие мочегонные.

Это связано с тем, что именно этот участок канальцев проницаем для ионов натрия и именно здесь возможно максимальное влияние на его реабсорбцию. Причем на протяжении восходящей части петли Генле реабсорбируется до 30% натрия, из которых в кортикальном сегменте и дистальных канальцах не более 5-7% (см. рис. 31 на стр. 87). Нисходящая часть петли Генле для ионов натрия непроницаема, но по осмотическому градиенту благодаря ионам натрия, реабсорбирующимся уже в мозговом слое восходящей части петли, диффундирует свободная вода (пунктирная линия на рис. 31). Этот процесс носит название <противоточный реабсорбционный градиент> (отмечено кругом на рис. 31). Моча становится гипертоничной по отношению к плазме. Однако после прохождения восходящей части петли Генле, получившей также название <разводящий> сегмент нефрона, в которой интенсивно реабсорбируются натрий и другие электролиты, моча становится гипотоничной по отношению к плазме (сплошная линия на рис.31).

Тиазидные диуретики (гипотиазид, из более новых индапамид) действуют на кортикальный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, блокируя активность специального натриево-хлорного транспортера. Их эффект на реабсорбцию натрия и, следовательно, диурез умеренный (до +30% - +50% от исходного) и наблюдается лишь при сохраненной функции почек (при клиренсе креатинина больше 30 мл/мин).

Наиболее мощными являются **петлевые диуретики** (фуросемид, урегит, буметанид), которые блокируют активность специального $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ транспортера в клетках канальцев на протяжении всего восходящего сегмента петли Генле. Диуретическое действие этих препаратов наиболее сильное (прирост диуреза при адекватной дозе превосходит 100% от исходного) и сохраняется даже при сниженной функции почек (при клиренсе креатинина не ниже 5 мл/мин).

Дополнительными свойствами петлевых диуретиков является способность умеренно снижать активность карбоангидразы и стимулировать синтез почечных вазодилатирующих простаноидов, прежде всего простагландина E2 (ПГЕ2). Увеличение

синтеза ПГЕ2 сопровождается дополнительным усилением реабсорбции натрия в восходящей части петли Генле и снижением реабсорбции свободной воды в собирательных трубочках. Благодаря такому комплексу эффектов петлевые диуретики по праву считаются незаменимыми в лечении выраженной ХСН.

Тем не менее между петлевыми и тиазидными диуретиками имеется ряд серьезных различий, о которых необходимо помнить. Во-первых, это несколько разная локализация действия в нефроне. Как видно из рис. 31 на стр. 87, тиазидные диуретики влияют на реабсорбцию в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле, и эта зона <перекрывается> петлевыми мочегонными. Но, кроме того, тиазидные мочегонные влияют и на самую конечную часть петли Генле и начальную часть проксимальных канальцев, на которые действие петлевых мочегонных не распространяется. Во-вторых, точкой приложения действия в эпителиальных клетках канальцев являются различные электролитные транспортеры. Это говорит об особенностях каждого из рассматриваемых классов мочегонных и противоречит распространенной в России точке зрения, что тиазидные мочегонные вызывают большее число электролитных расстройств и являются лишь ослабленной версией петлевых диуретиков.

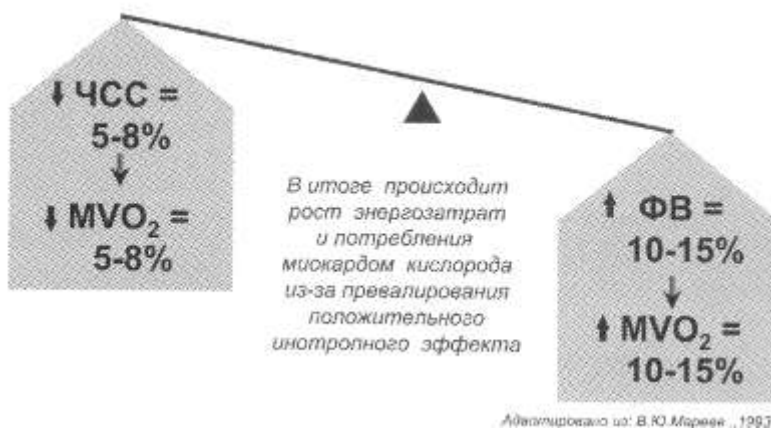
Регулярное применение активных мочегонных чревато электролитными расстройствами (потеря калия и магния) и развитием метаболического алкалоза. Активация синтеза нейрогормонов (прежде всего РААС) после обильного диуреза чревато новой задержкой жидкости в организме. Как показано на рис. 16 на стр. 53, несмотря на разгрузку, достигаемую при применении мочегонных, их нередко приходится применять повторно (постоянно).

Кроме того, при постоянном применении эффект тиазидных и петлевых препаратов ослабевает. Это может потребовать смены препаратов этой группы или дополнительное назначение ингибиторов карбоангидразы, устраняющих алкалоз.

Рис. 42. Суммарный итог действия сердечных гликозидов у больных с ХСН и мерцательной аритмией



Рис. 43. Суммарный итог действия сердечных гликозидов у больных с ХСН и синусовым ритмом



5.2.4.3. Диуретики, действующие в области дистальных канальцев

В области дистальных канальцев происходит активный ионообмен, в основном ионов натрия на калий, который регулируется прежде всего влиянием альдостерона на специфические рецепторы, расположенные в этой зоне. Поэтому диуретики, влияющие на дистальные канальцы, вызывают довольно слабый диурез (+ 20% к исходному) за счет блокады реабсорбции натрия. При этом замедляется выделение с мочой калия. Поэтому препараты, влияющие на дистальные почечные канальцы, получили название **калий-сберегающих мочегонных**.

К этой группе относится конкурентный антагонист АД альдактон, о котором мы специально будем говорить в разделе 5.5. Кроме того, в эту группу входят прямые блокаторы натриевых каналов в апикальных клетках дистальных почечных канальцев триамтерен и амилорид. Эти препараты редко применяются в России, хотя триамтерен входит в состав популярного в недавнем прошлом диуретика триампур композитум.

Следует отметить, что при применении всех калийсберегающих мочегонных рН плазмы крови возрастает, т.е. они вызывают развитие ацидоза.

Далее представлены характеристика и основные фармакологические свойства наиболее употребляемых диуретиков.



Гидрохлоротиазид (гипотиазид) - препарат выбора для лечения умеренной ХСН. В дозах до 25 мг вызывает минимум побочных эффектов и электролитных нарушений. В дозах выше 75 мг число побочных эффектов возрастает. Максимальный эффект через 1 ч после приема, длительность действия 12 ч. Усвояемость препарата (как и всех других диуретиков) снижается после приема пищи, поэтому рекомендуемое время приема утром натощак. Оптимальная комбинация с ИАПФ, позволяющая усилить диуретическое действие при снижении числа побочных эффектов.

Фуросемид (лазикс) - наиболее известный из мощных петлевых диуретиков, с началом эффекта через 15-30 мин после приема, максимум через 1-2 ч и длительностью выраженного диуретического эффекта 6 ч. Выводится из организма почками, в соотношении: 60% - препарат и 40% - метаболиты. Применяется однократно (утром натощак). В случаях выраженной ХСН дозы варьируют от 20 до 500 мг и выше при рефрактерных отеках.

Урегит (этакриновая кислота) - также петлевой диуретик, применяемый с той же целью и по тем же показаниям, как и фуросемид. Обладает похожими фармакодинамическими свойствами, но влияет на другие ферментные системы в восходящей части петли Генле. Выводится почками в соотношении: 65% - препарат и 35% - метаболиты. Поэтому при упорных отеках замена фуросемида на урегит или их совместное применение могут дать дополнительный эффект. Обычные дозы 50-100 мг, которые при необходимости могут повышаться до 200 мг.

Буметанид (буфенокс) - сильный диуретик, нарушающий реабсорбцию натрия и хлора в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Обычно используется в дозах 0,5 - 2 мг (максимальная доза 10 мг/сут). Назначается, как и все другие мочегонные, утром натощак. Начало диуреза через 15-30 мин, максимум через 1-2 ч, длительность до 6 ч. Выводится почками в соотношении: 60% - препарат и 40% - метаболиты. Может быть заменен на фуросемид

или урегит и применяться в комбинации с ними у больных с упорным отечным синдромом при ХСН III - IV ФК.

***Ацетазоламид (диакарб)** - слабый диуретик из группы ингибиторов карбоангидразы, действующий в области проксимальных канальцев. Единственный из диуретиков, повышающий рН и подкисляющий среду. Применяется в качестве дополнительного средства при длительном назначении мощных диуретиков для восстановления рН и чувствительности к петлевым мочегонным. Доза препарата 250 мг 2-3 раза в сутки в течение 3-4 дней с последующей отменой (перерывом) в лечении.*

Неконкурентный антагонист альдостерона **триамтерен** применяется в суточной дозе 50 - 150 мг, при этом он метаболизирует и диуретическим эффектом обладает в большей степени его стабильный метаболит каннеренон. Начало действия через 2 ч после приема, длительность - 12 ч. Диурез, натриемия возрастают в пределах 20% при одновременном уменьшении выделения калия (до 30%). Оптимальным является сочетание триамтерена с тиазидными диуретиками в соотношении 2 : 1. На этой основе был сделан препарат **триампур**, содержащий в одной таблетке 12, 5 мг гипотиазида и 25 мг триамтерена. Минимальная доза при ХСН 2 таблетки, оптимальная - 4, максимальная - 8 таблеток в сутки.

Отдельно необходимо отметить еще два препарата, которые, к сожалению, мало известны в России, но очень широко применяются в мировой практике лечения ХСН.

Торасемид (демадекс) - самый эффективный из современных петлевых диуретиков. Биоусвояемость торасемида в 2 раза выше, чем эталонного фуросемида (достигает 80 - 90% даже при ХСН). Препарат на 80% метаболизирует в печени, поэтому почечная недостаточность почти не влияет на его фармакодинамические свойства. В сравнительных исследованиях с фуросемидом на 234 больных торасемид на 52% снижал риск госпитализаций, связанных с обострением ХСН. Более того, в проспективном исследовании 2303 больных с ХСН, рандомизированно в соотношении 1:1 получавших торасемид или фуросемид, было продемонстрировано достоверное снижение сердечно-сосудистой (на 53%, $p < 0,013$) и общей (на 41%, $p = 0,035$) смертности (D. Brater, 2000).

Метолазон (зароксолин) - производное квиназолина по химической структуре и механизму действия принадлежит к группе тиазидных диуретиков. Метолазон - жирорастворимый препарат, легко проникающий в эпителиальные клетки кортикального сегмента восходящей части петли Генле, несмотря на выраженные явления почечной и сердечной недостаточности. Это положительно отличает его от остальных тиазидных диуретиков. Другим преимуществом метолазона является его длительный (до 24 ч) эффект. Все это сделало сочетание метолазона с петлевыми диуретиками одной из наиболее эффективных комбинаций в лечении ХСН.

5.2.5. Выбор диуретиков при ХСН

При начальных стадиях сердечной недостаточности (I ФК, 1-я стадия ХСН по Российской классификации) диуретики применять не следует.

При умеренной ХСН (II, иногда даже III ФК, IIА стадия по классификации В.Х. Василенко и Н.Д.Стражеско) и сохраненной функции почек средством выбора могут быть тиазидные диуретики. Удивительно, но в России гипотиазид - крайне редкий гость в рекомендациях врачей-терапевтов для пациентов с ХСН. Наиболее популярным способом терапии считается использование петлевых диуретиков, даже тогда, когда клиническая ситуация этого не требует.

С нарастанием тяжести декомпенсации приходится переходить к применению более сильных петлевых диуретиков или комбинации двух и более препаратов. Всегда полезна **комбинация тиазидных или петлевых диуретиков с ингибиторами карбоангидразы**. После 2 нед лечения активными мочегонными развивается метаболический алкалоз. В

этих условиях эффективность тиазидов и петлевых мочегонных падает, а диуретические свойства ингибиторов карбоангидразы увеличиваются. Поэтому назначение диакарба в дозе 0,25г 3 раза в день на 3-4 сут может быть вдвойне полезным:

- за счет непосредственного диуретического эффекта;

- за счет изменения рН мочи в кислую сторону и восстановления хорошего эффекта активных мочегонных препаратов.

Очень выгодной может быть и **комбинация активных диуретиков с калийсберегающими препаратами**, действующими на дистальные каналы. Альдактон или триамтерен предотвращают развитие электролитных расстройств и, так же как ингибиторы карбоангидразы, подкисляют среду, что усиливает эффект активных диуретиков.

В самых тяжелых стадиях целесообразно сочетание петлевого диуретика с тиазидным (лучше всего с метолазоном) или двух петлевых мочегонных плюс антагонист АД плюс 1 раз в 2 нед по 3 дня ингибитор карбоангидразы.

Рис. 44. Кривые насыщения дигоксином больных с ХСН

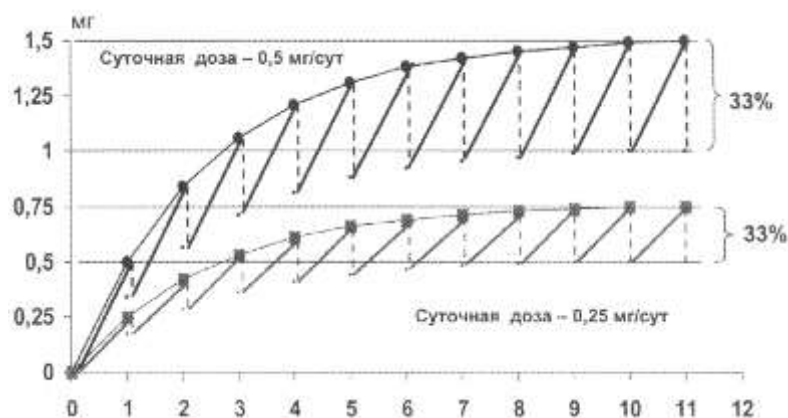


Рис. 45. Зависимость показателей смертности от дозы дигоксина у больных с ХСН и синусовым ритмом (исследование DIG)

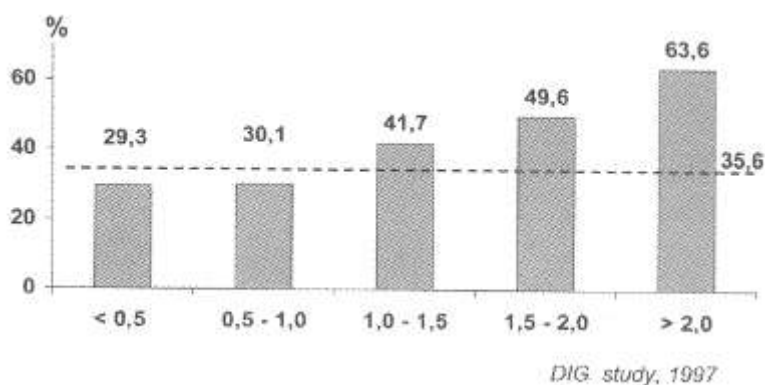
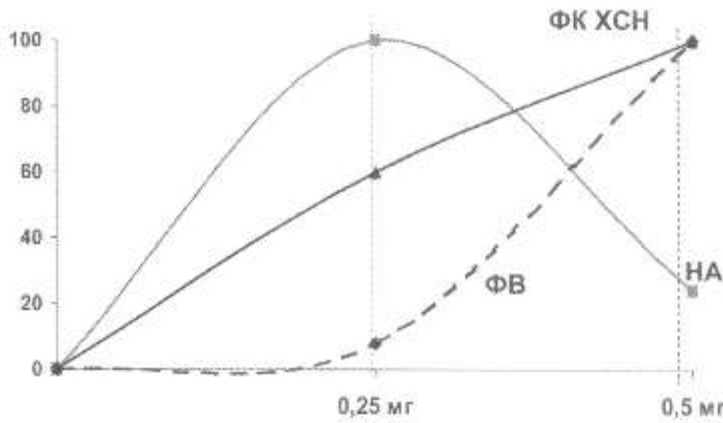


Рис. 46. Клинические, инотропные и нейрогормональные эффекты различных доз дигоксина при ХСН



V. Morisev et al., Eur. J. Heart Failure, 1999

Рис. 47. Механизм развития кардиомиопатии перегрузки при ХСН



Адаптировано от D. Matz, 1996

Рис. 48. Ремоделирование кардиомиоцитов (1)



Рис. 49. Ремоделирование кардиомиоцитов (2)

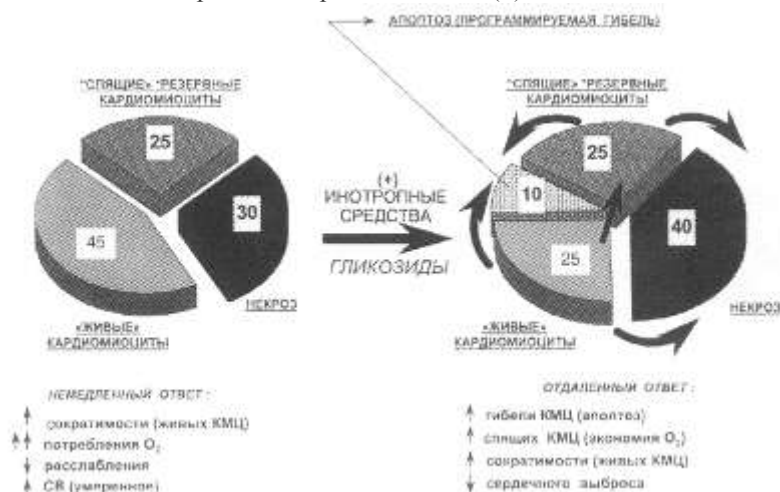


Рис. 50. Ремоделирование кардиомиоцитов (3)



5.2.6. Тактика лечения диуретиками

Лечение мочегонными препаратами больных с ХСН проходит две фазы - активную и поддерживающую.

Задачей активной фазы лечения является устранение избыточно накопленной в организме жидкости, проявляющейся в виде отеков. В этой фазе необходимо создать форсированный диурез с превышением выделяемой мочи над потребляемой жидкостью на 0,8 - 1 л в сутки. Параллельно масса тела должна ежедневно снижаться на 0,75 - 1 кг за сутки.

Принцип дозирования диуретиков - *quantum satis*, или доза увеличивается до достижения требуемого эффекта. Терапия начинается с малых доз диуретиков (до 50 мг гипотиозида или 20 - 40 мг фуросемида, до 50 мг урегита или 1 мг буфенокса), которые потом при необходимости могут быть увеличены. Необходимо помнить, что **мочегонные препараты всегда целесообразно назначать на фоне ИАПФ. Такая комбинация (примером является препарат капозид) очень эффективна, причем оба компонента потенцируют и усиливают действие друг друга, и безопасна, так как позволяет избежать многих побочных реакций, свойственных диуретической терапии.**

Исследования показали, что применение капозида (25 мг каптоприла и 12,5 мг в одной таблетке) эффективно и, самое главное, безопасно даже при лечении наиболее неблагоприятной группы пожилых больных, в том числе и с клинически выраженной ХСН. Применение этого препарата при начальных стадиях декомпенсации может стать разумной альтернативой подбору других диуретиков.

Важную роль играют анамнестические сведения, позволяющие оценить успешность диуретической терапии в прошлом. Однако необходимо помнить, что анамнестические указания на применение петлевых диуретиков (например, у больных с умеренной декомпенсацией) не противоречат тому, что считающиеся более слабыми тиазидные препараты могут оказаться достаточно эффективными средствами дегидратационной терапии. С другой стороны, у больного с IV ФК ХСН, сообщающего о том, что он ежедневно принимает по 80 мг фуросемида без достаточного эффекта, пробовать применить 50 мг гипотиазида бессмысленно.

После достижения оптимальной дегидратации больного переходят к поддерживающей стадии лечения. В этот период количество выпитой жидкости не должно превышать объем выделяемой мочи (оптимально пациент должен выделять на 200 мл больше) и масса тела оставаться стабильной. Главным в этой фазе лечения является **ежедневное применение подобранных мочегонных препаратов, позволяющих поддерживать стабильный диурез и массу тела больного. Практика назначения "ударных" доз мочегонных 1 раз в несколько дней порочна и тяжело переносится больными.** Лучше рекомендовать больному 12,5 - 25 мг гипотиазида в сутки, чем 40 - 80 мг лазикса 1 раз в 5 дней. В последнем случае пациент живет в порочном цикле. День приема диуретика он проводит около туалета из-за чрезмерно обильного диуреза. На 2-й день он полностью разбит, его мучит жажда, он страдает от электролитных потерь (вплоть до появления судорог). На 3-й день пациент начинает восстанавливаться. На 4-й он мог бы чувствовать себя бодрым, но за прошедшие 3 дня накопившаяся жидкость вновь вызывает гипергидратацию и одышку, что потребует на утро 5-го дня повторения ударного диуреза. О каком высоком качестве жизни можно говорить при таком режиме диуретической терапии?

Рис. 51. Взаимодействие САС и РААС при ХСН

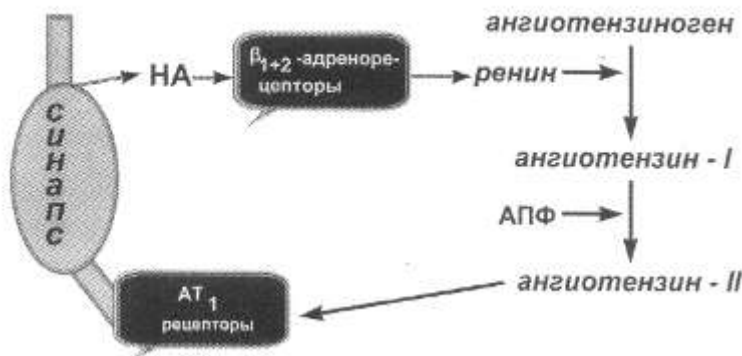


Рис. 52. Механизмы негативного влияния хронической гиперактивации САС на факторы, определяющие неблагоприятное течение ХСН



5.2.7. Особенности применения диуретиков при рефрактерном отежном синдроме

5.2.7.1. Характеристика рефрактерности к мочегонным

Поскольку, как уже говорилось выше, практически все современные диуретические препараты являются производными сульфомоильной кислоты, то имеются общие принципы развития рефрактерности (устойчивости) к терапии диуретиками и общие принципы выхода из создавшейся ситуации.

Принципиально, для того, чтобы диуретик оказал свое действие, он должен:

1. Попасть в организм.
2. Абсорбироваться и попасть в кровоток.
3. Профильтроваться и попасть в почечные канальцы.
4. Активно влиять на специфические транспортеры (переносчики электролитов в апикальной мембране клеток почечных канальцев).

При появлении устойчивости к мочегонному препарату нарушается один или несколько указанных звеньев общего процесса. Например, при нарушении всасывания препарата мы можем сколько угодно повышать дозу мочегонного средства, назначаемого перорально, и не достигнуть успеха, и лишь перевод пациента на парентеральное диуретическое лечение обеспечит достижение адекватного диуретического ответа.

Причинами, которые приводят к рефрактерному отежному синдрому, являются:

1. Прогрессирование ХСН.
2. Появление и прогрессирование почечной недостаточности.
3. Гипотония.
4. Гиперактивация нейрогормональных систем.
5. Наличие дисбаланса электролитов и нарушения кислотно-щелочного состояния.
6. Дис- и гипопроотеинемия.
7. Развитие толерантности к действию диуретика.

Эти процессы и модулируют нарушения на всех этапах от попадания диуретика в организм до достижения оптимального диуреза:

- из-за отека слизистой желудка и кишечника диуретик плохо всасывается,
- из-за дис- и гипопроотеинемии он недостаточно связывается с белками,
- из-за гипотонии и нарушения функции клубочков он плохо фильтруется,
- из-за длительного повторного применения самого диуретика развиваются электролитные, гормональные и кислотно-щелочные нарушения, при которых действие мочегонного препарата ослабевает.

Последний момент, связанный с опасностью развития рефрактерности к лечению мочегонными из-за их активного применения, почти не освещен в отечественной литературе. В то время как убедительно доказано, что имеются <ранняя> и <поздняя> рефрактерности к лечению мочегонными, связанные с изменениями в нефроне в ответ на активный диурез.

<Ранняя> рефрактерность получила название <торможение> и развивается буквально через несколько дней активной диуретической терапии. Причиной является резкая активация нейрогормонов (А II, АД, катехоламинов, вазопрессина) и реакция на резко развивающуюся гиповолемию (рис. 60 на стр. 176). В этом случае происходит <рикошетная> задержка натрия, направленная на восстановление водного гомеостаза организма (Dormans и соавт., 1998; Brater, 1999). Опасность <ранней> рефрактерности тем выше, чем ретивее врач начинает дегидратировать своего пациента. Диурез с превышением количества мочи над выпитой жидкостью 2,5 л и более в сутки гарантирует получение <рикошетной> устойчивости к лечению. Для преодоления ранней рефрактерности необходимо сочетать мочегонные с ИАПФ. Причем в ответ на частое сетование врачей, что ИАПФ не всегда можно назначить тяжелому больному с ХСН из-за низкого уровня давления, имеются серьезные возражения. Специальные исследования показали, что даже крайне малые дозы ИАПФ (например, 1,56 мг каптоприла или 1/16

стандартной таблетки в 25 мг) позволяют преодолевать рефрактерность к мочегонным и постепенно выводить пациентов из критического состояния (Motwani и соавт., 1992).

<Поздняя> рефрактерность к лечению мочегонными развивается спустя несколько месяцев непрерывного лечения и связана с гипертрофией эпителиальных клеток в ответ на постоянно повышенную абсорбцию электролитов (Kramer и соавт., 1999).

Рис. 53. Плотность альфа₁ -, бета₁ - и бета₂ - рецепторов в миокарде левого желудочка у больных в зависимости от наличия ХСН

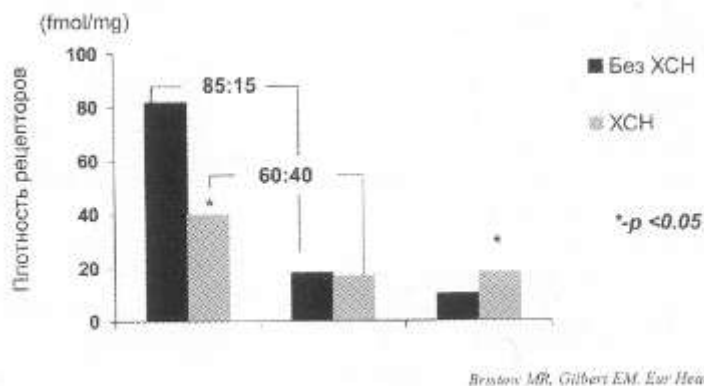


Рис. 54. Зависимость снижения риска смерти при лечении БАБ больных с разной тяжестью ХСН, определенной по показателю годичной смертности

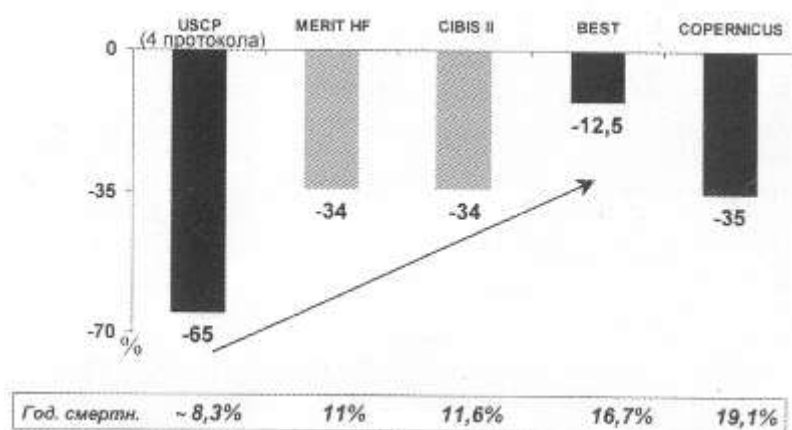
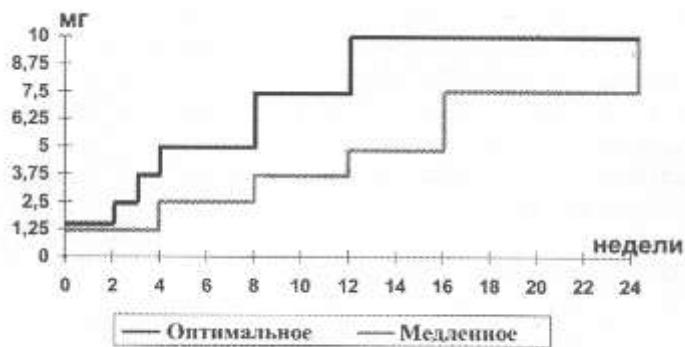


Рис. 55. Свойства и выведение из организма БАБ в зависимости от степени растворимости в жирах (липофильности)



Рис. 56. Титрование дозировок бисопролола в исследовании CIBIS-II



Lancet 1999, v.353, p. 9-13

5.2.7.2. Преодоление рефрактерности к диуретикам

Для преодоления рефрактерности к лечению мочегонными средствами необходимо применять комплекс методов.

1. Строгое ограничение приема соли (а не жидкости !)
2. Назначение мочегонных средств только внутривенно.
3. Применение высоких доз мочегонных. Имеются сообщения о преодолении рефрактерности к терапии при назначении до 2000 мг лазикса. В особо сложных случаях рекомендуется болюсное введение лазикса внутривенно в дозе 40-80 мг с последующим капельным введением со скоростью 10-40 мг/ч в течение 48 ч.
4. Создание условий для нормализации давления:

- отказ от приема вазодилататоров, наиболее часто - это нитраты, назначаемые без показаний, лишь из-за диагноза ИБС;
- при необходимости использование стероидных гормонов (преднизолон внутривенно до 180 - 240 мг и перорально до 30 мг), кордиамина;
- в критических ситуациях применяется внутривенная капельная инфузия допамина с <почечной> скоростью 0,5 - 2,0 мг/кг/мин, длительностью до суток. В таком случае препарат за счет влияния на допаминергические рецепторы изолированно увеличивает почечную фракцию кровотока, клубочковую фильтрацию и несколько уменьшает проксимальную реабсорбцию. При увеличении длительности введения допамина, как и при повышении скорости инфузии, начинают преобладать другие эффекты препарата (стимуляция бета 1- и затем альфа 1- рецепторов), сопровождающиеся повышением АД и инотропного действия, которые позволяют поддерживать приемлемый уровень клубочковой фильтрации.

5. Нормализация нейрогормонального профиля (назначение ИАПФ и антагонистов АЛД) также альдактона (верошпирона). Альдактон (верошпирон) лучше назначать утром, во время максимального циркадного подъема уровня АЛД в дозе 200 - 300 мг/сут. Необходимо помнить, что назначенный перорально препарат начинает действовать лишь на третьи сутки, поэтому в первые 2-3 дня альдактон лучше вводить внутривенно.

6. Нормализация белкового профиля - применение альбумина (200 - 400 мл/сут) возможно вместе с диуретиками, что увеличивает скорость их фильтрации.

7. При достаточном уровне АД возможно дополнительное назначение препаратов, увеличивающих скорость клубочковой фильтрации (положительные инотропные препараты, эуфиллин).

8. Комбинирование нескольких диуретиков. Мы уже говорили о целесообразности сочетания активных диуретиков с ингибиторами карбоангидразы, что позволяет избежать развития алкалоза, в условиях которого ослабевает действие тиазидных и петлевых диуретиков. Диакарб, во-первых, подкисляет мочу, а во-вторых, за счет

нарушения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах сохраняет более высокую концентрацию этого иона в первичной моче. Из-за этого восходящая часть петли Генле в большей степени "загружается" ионами натрия и увеличивается субстрат для действия петлевых и тиазидных диуретиков.

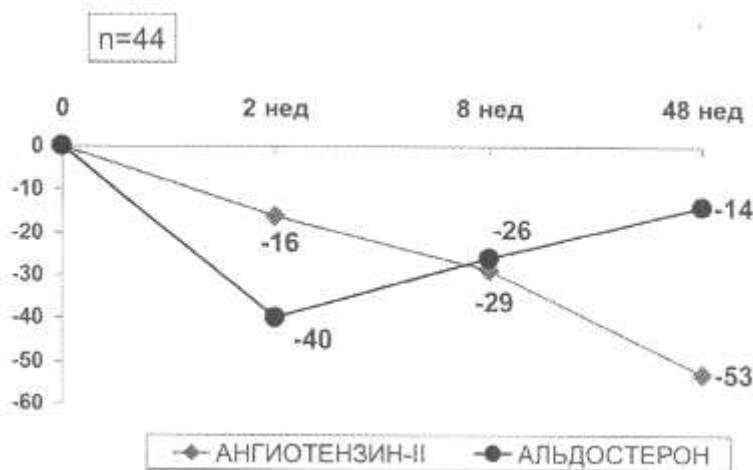
Аналогично применение петлевых и тиазидных диуретиков усиливает поступление ионов натрия в дистальные каналцы, где действуют антагонисты альдостерона, и тем самым повышает эффективность применения верошпирона.

Это важное правило: **назначение любого мочегонного препарата приводит к тому, что из-за нарушения реабсорбции натрия усиливается "загрузка" этим ионом более дистальных частей нефрона. В итоге потенцируется действие мочегонных препаратов, действующих на низлежащие каналцы.**

Рис. 57. Механизмы негативного влияния гиперальдостеронизма при ХСН



Рис. 58. "Ускользание" блокады синтеза альдостерона при длительном лечении больных с ХСН ИАПФ



5.2.8. Сочетанное применение активных диуретиков

Формально все три наиболее часто назначаемых в России петлевых диуретика - лазикс, урегит и буметанид - обладают высокой и приблизительно одинаковой диуретической активностью. Хотя в мире в настоящее время большое количество исследований рекомендует к применению относительно новый и, судя по литературе, наиболее сильный петлевой диуретик - торасемид, достаточного опыта по использованию этого препарата в России нет. Более того, в сознании отечественных врачей-терапевтов три петлевых диуретика ранжированы как наиболее сильные и часто применяемые - первый - фуросемид, второй - урегит и третий, самый слабый - буметанид (буфенокс). Как уже говорилось выше, это не соответствует действительности. Недостатком урегита

является отсутствие внутривенной формы. А вот буметанид имеет даже преимущества перед фуросемидом в фармакодинамике.

Тем не менее в реальной жизни устойчивость к лечению мочегонными определяется докторами при недостаточном мочегонном эффекте относительно высоких (до 240 мг внутривенно) доз лазикса. Оставляя в стороне дискуссию об истинности такой "рефрактерности" к лечению, можно констатировать, что подобная клиническая ситуация требует сочетания активных диуретиков.

Исходя из изложенного правила, выгодным является сочетание петлевых диуретиков с тиазидными, которые блокируют реабсорбцию натрия на различных участках нефрона. Эта комбинация более оправдана, чем применение сочетания двух петлевых диуретиков (например, фуросемида с урегитом или буфеноксом). Конечно, и комбинация двух петлевых диуретиков может позволить преодолеть толерантность к длительному использованию одного из них, но тиазидные диуретики действуют на более дистальные отделы нефрона и при комбинации лазикс + гипотиазид зона блокады реабсорбции натрия в канальцах расширяется. Кроме того, такая комбинация влияет на два различных транспортера электролитов в апикальных клетках канальцев.

Наиболее популярной в мире является комбинация лазикса с метолазоном. Как уже упоминалось, метолазон - самый липофильный и длительно действующий тиазидный диуретик, что обеспечивает дополнительную эффективность указанной комбинации, особенно при нарушении функции почек. Однако и сочетание петлевого диуретика (чаще всего лазикса) с гипотиазидом и, вероятно, с индапамидом (к сожалению, этот диуретик при ХСН не исследован) тоже может повысить эффективность дегидратационной терапии.

Таким образом, **оптимальный принцип сочетанной диуретической терапии при рефрактерном отежном синдроме у больных с ХСН подразумевает сочетание высоких доз лазикса, вводимого внутривенно, с тиазидным диуретиком и верошпироном, а 1 раз в 2 нед к терапии следует добавлять на 3-4 дня ингибитор карбоангидразы (диакарб).**

В заключение следует отметить, что даже подобные меры не всегда позволяют преодолеть устойчивость к дегидратационной терапии. Тогда приходится прибегать к механическому удалению избыточной жидкости из полостей (плевральная, перикардиальная пункция и парацентез) или экстракорпоральным методам дегидратации (изолированная ультрафильтрация, гемодиализ).

Рис. 59. Изменение регуляции синтеза альдостерона при ХСН



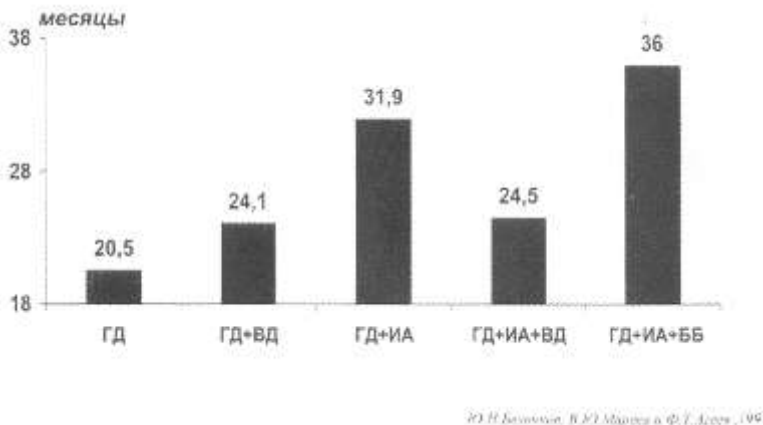
Рис. 60. Побочные эффекты диуретиков, связанные с активацией гормонов



Рис. 61. Динамика выживаемости больных с ХСН при лечении ИАПФ и их комбинацией с БАБ



Рис. 62. Средняя длительность дожития больных с ХСН в зависимости от типа проводимой терапии



5.2.9. Изолированная ультрафильтрация как метод дегидратационной терапии при ХСН

Изолированная ультрафильтрация - это экстракорпоральный метод лечения, основанный на удалении избыточной части плазмы для уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК), а затем и отеков. Кровь из крупной вены забирается в аппарат для гемодиализа и пропускается под давлением через мелкопористую мембрану, пропускающую жидкость, но не пропускающую белки. В итоге избыточное количество плазмы удаляется, а <сухой> остаток возвращается через другую вену в кровеносное русло. Поскольку белки не проходят через мембрану, онкотическое давление повышается

и жидкость из тканей начинает идти в сосудистое русло, из которого она продолжает удаляться.

Достоинства ультрафильтрации:

- эффективна при рефрактерности к мочегонным;
- позволяет дозированно удалять нужное количество жидкости;
- не теряется белок;
- не повышается, а в ряде случаев снижается уровень гормонов (АЛД), что не сопровождается <рикошетной> задержкой натрия.

К недостаткам ультрафильтрации относится ее <резкость> по отношению к нежным пациентам с ХСН. После неадекватного (по количеству и темпу) удаления жидкости происходит мощная вазоконстрикция, которая затрудняет деятельность сердца и при критическом снижении сократимости может быть непреодолимым барьером. После первых сеансов ультрафильтрации отмечаются случаи нарушения микроциркуляции. В итоге положительный эффект ультрафильтрации равняется 58%, а летальность больных в процессе курса терапии составляет 18%.

Противопоказаниями к проведению ультрафильтрации являются:

- гипотония,
- стенозы клапанных отверстий,
- наличие внутрисердечных тромбозов.

Лучше всего придерживаться правила по возможности не прибегать к диализным методам удаления избыточной жидкости у больных с ХСН. Если же вынужденно используется ультрафильтрация, нужно выполнять минимальное количество процедур с минимальной скоростью удаления жидкости. При восстановлении чувствительности к мочегонным немедленно переходить на дегидратационное медикаментозное лечение.

5.3. Положительные инотропные средства (сердечные гликозиды)



5.3.1. История вопроса

Как уже говорилось выше, при рассмотрении теорий патогенеза ХСН во все периоды несомненным казался один постулат - слабость сердечной мышцы и снижение СВ (насосной функции сердца) является одной из ведущих причин развития декомпенсации и застойных явлений в организме. Более чем 200-летняя история успешного применения сердечных гликозидов, казалось, подтверждала эту теорию: клиническая эффективность препаратов дигиталиса не вызывала сомнения и они оставались средством < 1 в лечении декомпенсации. Правда, к группе положительных инотропных средств гликозиды окончательно были причислены лишь в 60-х годах XX века. Кроме того, никаких длительных плацебо-контролируемых исследований с сердечными гликозидами и оценкой их влияния на прогноз и выживаемость больных с ХСН до 80-х годов XX века не проводилось. Иными словами, с точки зрения <медицины доказательств> гликозиды не отвечали требованиям, необходимым для их использования в качестве основных средств лечения декомпенсации.

Однако эти возражения не являлись предметом дискуссий. В середине 80-х годов двумя **основными недостатками сердечных гликозидов считались их слабый (недостаточный) положительный инотропный эффект и узкий терапевтический диапазон действия, что сопровождалось частым развитием опасных побочных**

реакций (гликозидной интоксикации). Т.е. "кнут" казался недостаточно сильным.

Сама гипотеза целесообразности инотропной стимуляции сердца не вызывала сомнений. Казалось, стоит синтезировать более мощные инотропные агенты, не вызывающие побочных реакций, свойственных сердечным гликозидам, и задача будет решена.

5.3.2. Механизм сократимости и расслабления кардиомиоцитов

На рис. 34 схематично представлены разные пути усиления сократимости сердечной мышцы. Как известно, сила сокращения зависит от степени взаимодействия двух основных сократительных белков - актина и миозина. Для того, чтобы нити актина и миозина могли свободно скользить вдоль друг друга, а КМЦ сокращаться (показано звездочкой), необходимо устранить препятствие в виде тропомиозина. Высвобождающийся из саркоплазматического ретикулума (СР) кальций (Ca^{2+}) разрушает тормозящий комплекс тропонин - тропомиозин, связывается с тропонином Ц (ТНЦ) и катализирует сокращение. После этого кальций удаляется в СР, вновь образуется блокирующий комплекс тропонин-тропомиозин, прекращается скольжение нитей актина и миозина и наступает расслабление. Считается, что некоторые из девяти изоформ протеинкиназы Ц (ПКЦ) также играют роль в усилении взаимодействия актина и миозина, а значит и сокращения.

Как видно, ионы кальция, мобилизующиеся из СР, играют основную роль в процессах сокращения. Это универсальный внутриклеточный мессенджер и своеобразный катализатор реакции сокращения. Схематично весь процесс изложен на рис. 35. Достаточная концентрация ионов кальция при соединении с ТНЦ блокирует торможение реакции между сократительными белками. Образуются устойчивые мостики между актином и миозином, что получило название **сильной связи**. Этот процесс при участии макроэргических соединений (АТФ) приводит к сокращению (систоле).

В дальнейшем молекулы АТФ, превращаясь в АДФ и отдавая свою энергию, вызывают конформацию головок миозина, нарушая устойчивость мостиков между сократительными белками даже при сохранной концентрации кальция. Эта ситуация получила название слабой связи между актином и миозином. Сила сокращения ослабевает.

Затем, за счет энергии, возникающей при фосфорилировании АТФ, кальций удаляется в СР, его концентрация снижается и происходит расслабление (диастола). Таким образом, **все фазы сердечного цикла связаны с движением кальция и обеспечиваются за счет энергии макроэргических соединений (АТФ)**. Синтез АТФ из ацетил коэнзима А происходит в основном в митохондриях (рис. 36). Как видно, имеются два основных пути синтеза макроэргических соединений - глюкозозависимый (левая цепочка) и свободножирнокислотный - СЖК (правая цепочка).

Как видно, энергетически более выгодным является преимущественно аэробный глюкозозависимый путь, позволяющий синтезировать 6,6 молекулы АТФ в расчете на условную единицу кислорода. В этом случае синтез АТФ происходит как за счет гликолиза, так и за счет окислительного декарбоксилирования пирувата. Принципиальным ферментом этой цепочки является пируватдегидрогеназа (ПДГ).

СЖК в основном анаэробный путь, экономически менее выгоден, так как при использовании одной условной единицы кислорода образуется на 20% АТФ меньше (5,6 молекулы). Принципиальным ферментом этой цепочки является 3 - кетоацил- коэнзим А-редуктаза, осуществляющая бета-окисление СЖК. В норме два различных пути образования АТФ находятся в состоянии относительного равновесия. Притом они находятся в антагонистической зависимости - при усилении каждой из цепочек синтеза АТФ вторая начинает подавляться (см. рис. 36). Как видно, при ХСН и гипоксии миокарда начинает преобладать экономически менее выгодный путь образования энергии - СЖК и подавляется глюкозозависимый. В итоге происходит уменьшение синтеза макроэргических соединений параллельно с развитием ацидоза клеток и нестабильности клеточных мембран.

В последние годы активно исследуются препараты, позволяющие перераспределить образование энергии в клетке от СЖК к энергетически более выгодному глюкозозависимому пути. Этот класс лекарств получил название цитопротекторов и активно исследуется, в том числе и у больных с ишемической кардиомиопатией и признаками декомпенсации. Речь идет о блокаторе фермента 3 кетоацил-коэнзим А тиолазы **триметазидин (предуктал)**. Дальнейшие исследования подтвердят, обоснованы ли наши надежды на появление нового направления в возможном лечении декомпенсации - нормализации метаболизма кардиомиоцитов.

Поскольку, как мы говорили выше, АТФ играет важную роль в обеспечении как сокращения, так и расслабления кардиомиоцитов, то при ХСН страдают все фазы сердечного цикла. Однако не только уменьшение синтеза АТФ приводит к нарушениям функции КМЦ при ХСН. Нарушается и функционирование СР и существенно замедляется движение ионов кальция, основного стимулятора сокращения через каналы СР. В итоге нарушается сила сокращения миокарда (систолическая дисфункция) и степень его расслабления (диастолическая дисфункция). Вначале избыточный ток ионов кальция внутрь клетки, связанный с влиянием основных нейрогормонов на альфа- и бета-рецепторы КМЦ, пытается компенсировать нарушенную сократимость. При этом все больше нарушается диастолическое расслабление. Однако постепенно плотность и аффинность рецепторного аппарата КМЦ нарушается. В более поздней стадии переполненные кальцием КМЦ практически перестают отвечать на внешние стимулы (катехоламины, А II, эндотелин и др.). Эта ситуация проиллюстрирована на рис. 37. Как видно, сократимость КМЦ в ответ на стимуляцию бета-рецепторов добутамином существенно меняется в зависимости от выраженности ХСН. При тяжелой декомпенсации с ФВ < 25% положительный инотропный эффект в ответ на введение добутамина резко ослабляется (левая панель). В то же время введение кальция продолжает вызывать прирост сократимости вне зависимости от степени поражения миокарда, величины ФВ и степени ХСН. Подобный процесс ослабления действия дериватов катехоламинов у пациентов с тяжелой ХСН получил название <десенситизации>. Это понятие включает в себя и уменьшение плотности бета-рецепторов и их чувствительности к катехоламинам, и разобщение между стимуляцией рецепторов и функционированием аденилатциклазы (АЦ). В итоге развиваются типичные для ХСН изменения КМЦ, получившие название кардиомиопатии перегрузки (А.Кatz, 1990). Более подробно о роли гиперактивации САС в развитии кардиотоксичности см. раздел 5.4.1.

5.3.3. Классификация положительных инотропных средств

Принцип создания положительных инотропных препаратов, способных усиливать сокращение сердечной мышцы, так или иначе связан с воздействием на внутриклеточный кальций, как универсальный вторичный мессенджер.

В 70-90-е годы было синтезировано много химических соединений (часть из них стала препаратами), усиливающих силу сокращения мышечных волокон и получивших в отличие от сердечных гликозидов название **негликозидные инотропные стимуляторы**.

Принципиально на сегодняшний день эксплуатируются пять основных возможностей повышения сократимости и соответственно этому созданы или создаются положительные инотропные средства (табл. 6).

Как видно, в реальной клинической практике для длительного лечения ХСН сегодня применяются лишь сердечные гликозиды. Стимуляторы бета₁-рецепторов (НА, изопротеренол = изадрин, добутамин и допамин) применяются в основном внутривенно в острых клинических ситуациях. То же самое относится и к ингибиторам ФДЭ (амринон и милринон). Сенситизатор кальция левосимендан находится в процессе исследований.

Однако, поскольку попытки создания новых инотропных препаратов обязательно будут продолжены, идея стимуляции насосной функции сердца продолжает пользоваться поддержкой у многих практикующих врачей, а также потому, что эти вопросы

систематически никогда не излагались в нашей литературе, мы решили обсудить их более подробно.

5.3.3.1. Увеличение транспорта кальция через мембрану клетки путем воздействия на электролитные насосы (ионообмен)

Из препаратов первой группы наиболее популярными являются, конечно, сердечные гликозиды, механизм действия которых обозначен цифрой 1 на рис. 34 на стр. 108. Как видно, основной эффект сердечных гликозидов - это блокада активности натрий - калиевой АТФазы (НКА). За счет этого замедляется ионообмен калия на натрий. Нарушения выведения натрия из клетки способствуют усилению деятельности натрий-кальциевого обмена (НКЦО), что сопровождается повышенным входом кальция в клетку. Больше кальция попадает в СРК и в итоге по механизму, изложенному выше, усиливается сократимость.

5.3.3.2. Увеличение транспорта кальция через мембрану клетки путем воздействия на электролитные каналы

Теоретически аналогичное увеличение входа кальция в клетку может быть достигнуто за счет стимуляции функционирования натриевых каналов (показано цифрой 2) или блокадой выхода калия из клетки (показано цифрой 3). Из препаратов, применявшихся в клинике, свойствами влиять на натриевые и особенно блокировать калиевые каналы обладал препарат веснаринон (производное квиналона, обладавшее свойствами ингибитора ФДЭ).

Возможно и прямое усиление входа кальция в клетку путем активации кальциевых каналов. В эксперименте исследовался препарат ВАУ К 8644, но в клиническую практику он не вошел (цифра 4 на рис. 34 на стр. 108).

5.3.3.3. Увеличение транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану путем воздействия на аденилатциклазный (АЦ) механизм

Это второй, наиболее популярный путь усиления сократимости. Как видно из рис. 34, возможны три точки приложения действия препаратов с положительным инотропным действием на этом пути. Первое - это стимуляция бета-адренорецепторов (показано цифрой 5). О соотношении двух типов бета-рецепторов в нормальном миокарде и при ХСН см. подробнее раздел 5.4.1. При этом активируются G белки клеточной мембраны и происходит передача сигнала на АЦ. Происходит образование циклического АМФ (цАМФ), который стимулирует мобилизацию кальция из СР. В итоге происходит усиление сокращения. К препаратам с подобным действием можно отнести дериваты катехоламинов. Классической субстанцией, стимулирующей бета-рецепторы, является изопроterenол (изадрин). В практике наиболее активно применяются естественный предшественник синтеза катехоламинов допамин и синтетический препарат добутамин, представляющий собой практически удвоенную молекулу допамина.

Особенностью этой группы препаратов является их действие на разные типы рецепторов, что показано в табл. 7.

Положительное ино- и хронотропное действие осуществляется за счет стимуляции бета1-рецепторов (при ХСН частично и за счет бета2) КМЦ. В то время как воздействие на бета2-рецепторы обеспечивает бронходилатацию и расширение периферических сосудов, стимуляция альфа1-рецепторов - мощную вазоконстрикцию. Об особенностях стимуляции допаминергических рецепторов при введении допамина, позволяющих улучшать почечный кровоток и фильтрацию, говорилось в предыдущем разделе. Поэтому положительное инотропное действие дериватов катехоламинов - это лишь один из эффектов, который часто может дополняться другими, нередко осложняющими их использование при ХСН.

Другими возможностями на пути увеличения сократимости, связанными с образованием цАМФ, может быть прямая стимуляция АЦ-механизма (показано цифрой 6 на рис. 34 на стр. 108) и нарушение распада цАМФ (показано цифрой 7 на рис. 34). Препаратом, стимулирующим активность АЦ, является форсколин, который, однако, никогда не применялся в клинической практике из-за высокой токсичности. А вот группа лекарств, блокирующих фермент ФДЭ, особенно его III изоформу, и нарушающих деградацию цАМФ, получила широкое распространение. Основными ингибиторами ФДЭ III являются препараты амрилон и милрилон. Эти препараты, блокируя III изоформу ФДЭ, не только уменьшают деградацию цАМФ в кардиомиоцитах, но и повышают образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках периферических сосудов. За способность повышать сократимость миокарда и одновременно расширять (дилатировать) сосуды, ингибиторы ФДЭ получили название <инодилаторы>. Такой механизм действия выглядит идеальным с позиций патогенеза ХСН, и эти средства в начале 90-х годов считались наиболее перспективными для лечения ХСН. Хотя затем их длительное применение при ХСН к успеху не приводило.

5.3.3.4. Увеличение транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану путем воздействия на фосфоинозитольный механизм

Иной (кроме цАМФ) системой внутриклеточной регуляции сократимости клеток является так называемый фосфоинозитольный путь. Как видно из рис. 34, стимуляция альфа1-рецепторов КМЦ (в организме на эти рецепторы мощно влияет НА, а также А II и эндотелин) приводит к целому каскаду взаимодействий. Во-первых, активируется фермент фосфолипаза Ц (ФЛЦ), которая воздействует на начальное звено фосфоинозитольного каскада - фосфоинозитол-бифосфат (ФИБФ). Затем ФИБФ распадается на два вторичных соединения инозитолтрифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ). ИТФ через влияние на специфические рецепторы стимулирует мобилизацию ионов кальция из СР, что, как мы обсуждали выше, усиливает сократимость. Более липофильный продукт стимуляции фосфоинозитольного пути ДАГ, располагаясь на внутренней поверхности мембраны клетки, активирует ПКЦ, одной из функций которой также является увеличение инотропизма КМЦ.

Таким образом, активация фосфоинозитольного каскада стимулирует сократимость не только за счет активации транспорта кальция, что отличается от трех основных механизмов повышения сократимости, обсуждавшихся выше. Однако специфических препаратов с направленным действием на различные компоненты этой системы внутриклеточных вторичных мессенджеров в клинике нет. Можно упомянуть альфа1-агонисты, к которым относятся уже упоминавшиеся НА, допамин и синтетический препарат мезатон. Однако их влияние на альфа1-рецепторы периферических сосудов гораздо более выражено и вазоконстрикция развивается раньше, чем повышение сократимости (показано цифрой 8 на рис. 34 на стр. 108). Поэтому эти средства (особенно НА и мезатон) чаще применяют при шоке и критическом снижении АД. К препаратам, специфически блокирующим фермент инозитолтрифосфат- протеинкиназу Ц и уменьшающим деградацию ИТФ, относился флзеквинан. Этот очень интересный положительный инотропный агент с одновременным вазодилатирующим действием активно исследовался, в том числе и в России (точка приложения его действия показана цифрой 9 на рис. 34). Но, несмотря на хорошие результаты курсового лечения больных с ХСН, флзеквинан негативно влиял на выживаемость пациентов с ХСН и в связи с этим был изъят из клинической практики. Однако и этот препарат оказывал положительное инотропное действие за счет стимуляции транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану.

Таким образом, несмотря на разные механизмы действия, все препараты четырех групп оказывают положительный инотропный эффект через стимуляцию транспорта ионов кальция через клеточную или саркоплазматическую мембрану.

Недостатком всех инотропных препаратов, влияющих на трансмембранный ток электролитов КМЦ, является способность изменять вне- и внутриклеточный баланс кальция, калия, натрия, магния и водорода, что чревато развитием нарушений ритма сердца, ацидоза и гибелью сократительных клеток миокарда. В этом видится и механизм развития наиболее известного осложнения терапии инотропными средствами - гликозидной интоксикации.

5.3.3.5. Увеличение сродства кальция к ТНЦ

Этот класс лекарственных средств в отличие от всех предыдущих не влияет на транспорт кальция, а лишь повышает его <сродство> к ТНЦ. Точка приложения действия этих препаратов показана цифрой 10 на рис. 34. Как становится ясно из рис. 35 на стр. 109, более тесная связь ионов кальция с ТНЦ снимает <тормоз> с реакции между сократительными белками и усиливает сокращение. Однако создать <чистые> сенситизаторы кальция пока не удастся. Первым препаратом этой группы был пимобендан, но препарат одновременно являлся и ингибитором ФДЭ. Несмотря на успех ранних исследований, в специальном исследовании PICO выяснилось, что пимобендан, также как и другие положительные инотропные препараты (ингибиторы ФДЭ), ухудшает прогноз больных с ХСН. В настоящее время в стадии исследования находится новый сенситизатор кальция левосимендан. Первые результаты, в том числе и в проводившемся в России под руководством проф. В.С.Моисеева протоколе RUSSLAN, вселяют определенные надежды, но пока до широкого внедрения этого препарата в клиническую практику пока далеко.

5.3.4. Эффективна ли мощная инотропная стимуляция сердца при ХСН?

Скажем сразу, что создание негликозидных инотропных стимуляторов позволило решить первую задачу - по эффективности (способности увеличивать сократимость миокарда) все новые инотропные намного превосходят сердечные гликозиды. Вторую задачу по безопасности лечения ХСН решить не удалось. Практически все негликозидные инотропные средства обладают негативными свойствами, основными из которых можно назвать способность увеличивать ЧСС и вызывать нарушения ритма сердца. Особенно популярными в клинической практике были стимуляторы бета-рецепторов и ингибиторы ФДЭ. В чем же недостатки этих препаратов? Почему они не оправдали наших надежд?

При выраженной ХСН, как уже говорилось выше, происходит изменение КМЦ по типу <кардиомиопатии перегрузки>. КМЦ больного с выраженной ХСН существуют в условиях длительной хронической гиперактивации САС и сниженной плотности и чувствительности бета-адренорецепторов. Изменяется и сопряжение реакций на этапах рецептор - конформационный G протеин - аденилатциклаза, что полностью меняет их реакцию на стимуляцию. Поэтому существенно снижается инотропный ответ КМЦ на стимуляцию, как это показано на рис. 37 на стр. 111. Парадокс, что у наиболее тяжелых пациентов, требующих улучшения насосной функции сердца, добиться этого не удастся. К примеру, увеличение доз того же добутамина не столько дополнительно повысит сократимость КМЦ, сколько за счет стимуляции альфа-рецепторов увеличит сосудистый тонус. Последнее реализуется увеличением посленагрузки, и опорожнение ЛЖ не только не возрастет, но и может снизиться. Во-вторых, изменяется соотношение между ино- и хроно-тропными эффектами негликозидных стимуляторов. Схематично это изображено на рис. 38. Как видно, в норме, когда гиперактивация САС отсутствует, несмотря на одновременный положительный инотропный и хронотропный эффекты, преобладает первый. Повышение сократимости и СВ превосходит прирост ЧСС даже при остром применении, например допамина или добутамина. Более того, через некоторое время импульсация с барорецепторов высокого давления в ответ на рост СВ будет сопровождаться дальнейшим снижением ЧСС. Таким образом, энергетические затраты на усиление сократимости частично компенсируются.

При выраженной ХСН ситуация обратная - в условиях резкой гиперактивации САС превалирует положительное хронотропное действие инотропных стимуляторов. Рост ЧСС неадекватен по отношению к незначительному повышению СВ. В итоге - опасность развития гипоксического (оксидативного) стресса и развитие опасных для жизни нарушений сердечного ритма. Опытные врачи, имеющие дело с пациентами с критической ХСН, комбинируют в таких случаях инотропные стимуляторы с БАБ, нивелирующими токсическое влияние катехоламинов на миокард (см. подробнее раздел 5.4). Следует заметить, что сочетание БАБ с инфузией допамина или милринона выглядит более оправданным, чем их сочетание с добутамином. В последнем случае нивелируется основной механизм действия инотропного агента на бета-рецепторы (см. табл. 7 на стр. 114).

Основной надеждой сторонников негликозидной инотропной стимуляции в начале 90-х годов был ингибитор фосфодиэстеразы милринон. Более чем в 30 клинических и экспериментальных исследованиях была подтверждена его эффективность. И для установления окончательной истины проводилось крупное контролируемое исследование по влиянию милринона на выживаемость больных с ХСН. Этот протокол так и назывался PROMISE, что значит надежда. Но все окончилось горьким разочарованием: милринон, несмотря на значительное увеличение сократимости (а может быть, и благодаря этому?), увеличивал риск смерти больных с ХСН при длительном применении. В дальнейшем проведение многочисленных контролируемых исследований с различными по механизму действия инотропными стимуляторами подтвердило эту печальную традицию. Негативное влияние негликозидных инотропных стимуляторов на прогноз больных с ХСН было доказано более чем в 15 многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. Причем отрицательные результаты продемонстрировали инотропные препараты всех классов (бета-стимуляторы, альфа-стимуляторы, ингибиторы ФДЭ, препараты, влияющие на электролитные каналы, сенситизаторы кальция и др.). Возвращаясь к нашей аллегории, слишком сильный кнут загоняет уставшую лошадь до смерти. **При способности усиливать сократимость положительные инотропные средства ухудшают прогноз больных с ХСН. Чем сильнее инотропный эффект этих препаратов, тем в большей степени они увеличивают смертность больных с ХСН при длительном лечении.**

Был сделан вывод, что **использование мощных положительных инотропных препаратов в лечении ХСН возможно лишь в виде коротких курсов**, когда эти препараты мощно повышают СВ, позволяют добиваться увеличения диуреза и выведения пациента из состояния тяжелой декомпенсации. Однако сегодня даже эта возможность серьезно подвергается сомнению. Об извращении соотношения увеличения ЧСС и СВ при ХСН, как теоретической предпосылке, мы уже говорили выше. Но сегодня имеется и практическое подтверждение опасности даже кратковременного использования негликозидных инотропных стимуляторов при ХСН.

В 2000 г. было завершено многоцентровое плацебо-контролируемое исследование с милриноном, получившее название OPTIME - CHF. В нем больные, попавшие в стационар с обострением декомпенсации, рандомизированно <вслепую> получали двухдневную инфузию милринона (n=472) либо плацебо (n=477). Затем всех пациентов лечили одинаково. Оценивали, как быстро больных удавалось компенсировать, выписывать из стационара, их заболеваемость и смертность в течение 2 мес. Результаты оказались неожиданными: оказалось, что даже двухдневной инфузии милринона достаточно, чтобы пациенты в группе, лечившейся милриноном, имели большее число осложнений (12,6% против 2,1%), нарушений ритма сердца, повторных ОИМ (1,5% против 0,4%, недостоверно). После 2 мес частота обострений ХСН и смертность оказались выше, чем в контроле. Иными словами, может быть опасна даже кратковременная инотропная стимуляция декомпенсированного сердца.

На рис. 39 представлен основной механизм, определяющий негативное влияние положительных инотропных препаратов на прогноз больных с ХСН. По оси абсцисс - сократимость миокарда, по оси ординат - используемые при этом энергозатраты. Как видно, повышение сократимости миокарда и усиление насосной функции сердца при использовании любого инотропного препарата требует повышенного использования энергии. Есть менее (гликозиды, сенситизаторы кальция) и более "энергоёмкие" препараты (ингибиторы ФДЭ, стимуляторы бета-рецепторов). Но во всех случаях длительное использование инотропных препаратов требует большего расхода энергии, а следовательно, доставки крови и кислорода.

При ХСН масса миокарда и потребность в энергии и так увеличены, а доставка кислорода, особенно при поражении коронарных артерий, уменьшена. В этих случаях применение положительных инотропных препаратов может усиливать гипоксию миокарда, оказывать проаритмическое действие и усугублять коронарную недостаточность. Подобные эффекты чреваты повышением риска смерти (прежде всего внезапной) и объясняют негативное влияние мощных инотропных препаратов на прогноз больных с ХСН.

Эти факты изложены в сжатой форме в формуляре по лечению ХСН.



В 90-е годы теория, связывающая основные надежды с "подстегиванием" сердечной деятельности и положительным инотропным действием лекарств, не получила подтверждения практикой. Все исследованные негликозидные инотропные стимуляторы негативно влияют на прогноз больных с ХСН и могут применяться лишь в виде коротких курсов по 10 - 14 дней. Единственными препаратами, повышающими сократимость миокарда, оставшимися в клинической практике, являются сердечные гликозиды.

5.3.5. Сердечные гликозиды - механизм действия

За более чем 200-летнюю историю применения сердечных гликозидов в клинической практике происходила и эволюция взглядов на механизм их действия.

1. В конце XVIII века, после описания W.Whithering, эффект дигиталиса связывался с мочегонным действием.

2. В XIX веке наперстянку называли "успокоителем сердца" и рвотным средством.

3. В начале XX века описывался ": хороший эффект наперстянки при частом и нерегулярном ритме и слабый при редком и регулярном". Иными словами, в XIX - начале XX века большое значение придавалось отрицательному хронотропному действию дигиталиса.

4. Лишь в начале 20-х годов нашего века впервые была обнаружена способность наперстянки усиливать сократимость сердечных волокон.

5. Только в 60-е годы серия классических исследований группы E.Sonnenblick в полной мере охарактеризовала дигиталис как положительное инотропное средство. Однако тогда же был подтвержден и отрицательный хронотропный эффект дигиталиса и описана его способность влиять на блуждающий нерв (прообраз нейромодуляторного действия).

6. В 70-е годы ряд исследований, в том числе и в отделе сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, доказали диссоциацию ино- и хронотропного эффектов гликозидов.

7. В начале 90-х годов была доказана способность дигиталиса блокировать образование периферических симпатических стимулов, что подтвердило нейромодуляторные свойства сердечных гликозидов.

Можно сказать, что уникальность сердечных гликозидов состоит именно в наличии у них трех различных механизмов действия, которые в разных клинических ситуациях могут играть большую или меньшую роль, определяя суммарный эффект лечения.



В настоящее время практически синонимом сердечных гликозидов стал один препарат - дигоксин. Эффективность дигоксина при ХСН связывают не только с положительным инотропным эффектом, но и с отрицательным хронотропным действием, влиянием на нейрогормоны и модулированием барорефлекса.

По химической структуре все сердечные гликозиды очень похожи и состоят из двух частей - генина, представляющего собой циклопентанпергидрофенантроновую систему (основу химической структуры большинства гормонов), дополненную лактонным кольцом и сахаристого остатка гликона, присоединяющегося к третьему атому углерода в структуре гликона (рис.40). Особенности сердечных гликозидов в наибольшей степени зависят от структуры гликона и наличия в нем свободных гидроксильных групп. В отличие от 60 - 70-х годов, когда сердечным гликозидам не было серьезной альтернативы в качестве средств лечения ХСН и в практике существовало до 200 препаратов этого класса, к рубежу XXI века единственным актуальным препаратом этого класса остался дигоксин.

Дигоксин - производное шерстистой наперстянки, универсальный сердечный гликозид. При приеме внутрь он всасывается на 70-80%, начинает оказывать эффект через 50-60 мин после приема, выводится почками, при этом период полувыведения составляет 36 ч, а за сутки выводится около 33% принятого препарата. В начале лечения дигоксином его содержание в организме постепенно нарастает и достигает максимума приблизительно через 5 периодов полувыведения (на 8-й день лечения). Аналогично, по экспоненциальной зависимости снижается содержание дигоксина в плазме после его отмены и достигает крайне малых величин на 8-й день после отмены. Номограмма, по которой можно рассчитать содержание дигоксина (в процентах к максимуму при определенной дозе), представлена на рис. 41.

По аналогичным законам строится подсчет оптимальных доз и накопление (и выведение) любого сердечного гликозида в организме больного с ХСН. Следует подчеркнуть, что использование крайне слабого гликозида для внутривенного введения коргликона не может быть оправдано с клинической точки зрения и служит лишь средством самоуспокоения для доктора, его применяющего. В экстренной ситуации (кроме пароксизма мерцательной тахикардии, при которой лучше пытаться восстановить синусовый ритм или контролировать его другими препаратами, мы не смогли смоделировать клиническое состояние, требующее немедленного использования сердечных гликозидов) и при необходимости введения препаратов внутривенно лучше, как всегда, использовать дигоксин. При внутривенном введении дигоксин начинает действовать уже к 20-й минуте и максимум действия наблюдается через 3 - 4 ч. Остальные фармакокинетические параметры не отличаются от пероральной формы препарата, за исключением всасывания в желудочно-кишечном тракте. Из-за этого при переводе пациентов с внутривенной дозы дигоксина на пероральную последняя должна быть увеличена на четверть.

5.3.6. Эффекты сердечных гликозидов при ХСН

Говоря об эффективности сердечных гликозидов при ХСН, необходимо помнить, что в разных клинических ситуациях препараты этого класса могут проявлять себя по-разному. Прежде всего это зависит от характера основного ритма.



При мерцательной аритмии за счет замедления атриовентрикулярного проведения снижение ЧСС достигает высокой степени, что сопровождается уменьшением потребности миокарда в кислороде, несмотря на положительный инотропный эффект. Вместе с модулирующим влиянием на нейrogормоны это определяет высокую эффективность дигоксина, остающегося средством "первой линии" в лечении ХСН у больных с мерцательной аритмией.

Эта ситуация проиллюстрирована на рис. 42. Как видно, весы наклонены в левую сторону. На перевесившей чаше весов отрицательный хронотропный эффект, в данной ситуации определяющий эффективность гликозидов. Существенное (до 30%) снижение ЧСС у больных с мерцательной аритмией связано с замедлением атриовентрикулярного проведения и уменьшением числа импульсов, достигающих желудочков сердца. В итоге рост сократимости сопровождается значительным (из-за сокращения ЧСС) уменьшением потребления миокардом кислорода. Эта ситуация прямо противоположна той, что наблюдается при применении мощных негликозидных инотропных препаратов. Поэтому дигоксин можно считать незаменимым средством для успешного лечения ХСН, протекающей на фоне мерцательной аритмии. Причем, чем больше исходная частота ритма, тем более выражено положительное действие гликозидов.



При синусовом ритме отрицательный хронотропный эффект дигоксина слаб и в итоге повышение сократимости сопровождается ростом потребности миокарда в кислороде, гипоксией миокарда и провоцированием аритмий, что особенно опасно у пациентов с ишемической этиологией ХСН. Поэтому при синусовом ритме дигоксин не является средством выбора в лечении декомпенсации, уступая пальму первенства ИАПФ, мочегонным и нередко БАБ.

Данная ситуация представлена на рис. 43. На правой чаше весов положительное инотропное действие дигоксина, выраженность которого не отличается от предыдущего примера (рис. 42). Однако в отличие от мерцательной аритмии отрицательное хронотропное действие дигоксина в этом случае очень слабое. Уменьшение ЧСС можно связать с активацией парасимпатической системы под влиянием дигиталиса. В итоге преобладает инотропное действие дигоксина, весы склонены в правую сторону и ситуация близка к той, что мы наблюдаем при применении мощных негликозидных инотропных стимуляторов. Поэтому целесообразность применения сердечных гликозидов в лечении ХСН, протекающей на фоне синусового ритма, выглядит сомнительной.

Примечательно, что **отрицательному хронотропному эффекту в объяснении действия дигоксина придается не меньшее значение, чем положительному инотропному.**

Однако кроме кратковременного эффекта необходимо было изучить воздействие дигоксина на выживаемость. Это было особенно важно в ситуации, когда положительные инотропные средства с другим механизмом действия продемонстрировали негативное влияние на прогноз при ХСН. В конце 80-х годов метаанализ 9 небольших плацебо-контролируемых исследований по применению дигоксина у больных с ИБС, ХСН и синусовым ритмом показал тенденцию к ухудшению прогноза среди пациентов, получавших дигиталис. Это привело к тому, что в начале 90-х годов сердечные гликозиды (вместе с другими положительными инотропными средствами) подвергались серьезной критике.

5.3.7. Реабилитация сердечных гликозидов в 90-е годы

Уже в 90-е годы была проведена серия исследований по применению сердечных гликозидов у больных с ХСН и синусовым ритмом.

Сначала в двух исследованиях, получивших название PROVED и RADIANCE, исследовался эффект отмены (двойным слепым методом) сердечных гликозидов на клинические проявления и особенности течения ХСН. При включении в исследования (все пациенты к этому моменту успешно принимали дигоксин на протяжении не менее 6 мес) оценивали клиническое состояние, ФВ и переносимость нагрузок. После этого половина больных продолжила принимать дигоксин, а другая половина - плацебо. Те пациенты, которые после включения в исследование оставались на приеме дигоксина, имели почти в 6 раз меньший риск обострения декомпенсации. Толерантность к нагрузкам в группе дигоксина не изменилась, а в группе плацебо достоверно снизилась: на 28 с при умеренной ХСН (I-II ФК) и на 112 с при тяжелой ХСН (III-IV ФК). ФВ ЛЖ в группе дигоксина оставалась неизменной, а при назначении плацебо достоверно снижалась. Однако различий в степени падения сократимости миокарда в подгруппах пациентов с умеренной (I-II ФК) и тяжелой (III-IV ФК) ХСН не было.

Таким образом, были сделаны выводы:

- Высокая клиническая эффективность сердечных гликозидов сохраняется у больных с ХСН даже при синусовом ритме.
- Положительное влияние сердечных гликозидов на переносимость нагрузок тем более выражено, чем тяжелее ХСН.
- Положительное инотропное действие дигоксина (влияние на ФВ) не зависит от тяжести ХСН и не параллельно клиническим эффектам дигиталиса.

В дальнейшем для оценки влияния дигоксина на выживаемость больных с ХСН и синусовым ритмом было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование DIG, в котором оценивались результаты длительного (до 5 лет) лечения дигоксином или плацебо 7788 больных.

Важнейшим результатом исследования DIG явился вывод о том, что **дигоксин не влияет на прогноз больных ХСН с синусовым ритмом.**

Ни общая смертность (+1%), ни сердечно-сосудистая (+3%), ни смертность от прогрессирования ХСН (-10%) достоверно не менялись. Хотя следует отметить, что через 12 мес наблюдения риск смерти при лечении дигоксином снижался достоверно на 13% ($p=0,032$).

При этом дигоксин достоверно уменьшал заболеваемость и число госпитализаций, связанных с обострением ХСН, на 28%.

Предикторами хорошего действия дигоксина явились:
- ФВ < 25%
- кардиоторакальный индекс более 55%
- неишемическая этиология ХСН

Таким образом, к 1997 г. сердечные гликозиды были реабилитированы как средства лечения ХСН, протекающей с синусовым ритмом. Хотя у этой категории больных дигоксин и не улучшал выживаемость пациентов, но приводил к клиническому улучшению, увеличивал толерантность к нагрузкам и снижал риск обострения декомпенсации. Иными словами, **сердечные гликозиды - это группа препаратов, снижающих заболеваемость и не изменяющих смертность декомпенсированных больных.** При мерцательной аритмии - это средства первой линии, а при синусовом ритме - одни из основных средств терапии ХСН.

5.3.8. Оптимальные дозы сердечных гликозидов

В то время, когда сердечные гликозиды были единственным средством лечения декомпенсации, тактика их применения заключалась в достижении высоких дозировок и концентраций препарата в крови. Врачам рекомендовалось дигитализировать пациентов, пытаясь достичь максимального инотропного действия гликозидов. При этом, естественно, увеличивался риск развития побочных реакций, самыми серьезными из которых были опасные для жизни желудочковые нарушения сердечного ритма, чреватые внезапной смертью больных. В ставших <крылатыми> рекомендациях Б.Е.Вотчал (1965,1973) отмечалось: <Нельзя сказать, что тяжело больной (с ХСН) лечен достаточно энергично, если не сделана попытка достижения полной терапевтической дозы дигиталиса. ... Если мы хотим получить эффект у 90% больных, приходится идти на риск развития у половины из них интоксикации>.

В 90-е годы, когда наряду с дигоксином в комплексной терапии ХСН применяются другие эффективные препараты, прежде всего ИАПФ, бета - блокаторы и мочегонные, необходимость достижения максимального инотропного действия гликозидов отошла на второй план. Во главу угла поставлены безопасность и снижение риска гликозидной интоксикации. Можно сказать, что **насыщение больного сердечными гликозидами или дигитализация (особенно быстрая и умеренно быстрая) остались в прошлом.** Задача лечения дигиталисом сегодня - это использование невысоких доз. Следует лишь помнить о том, что при любой избранной дозе дигоксина максимальная концентрация препарата в крови достигается к 8 - 10-му дню непрерывной терапии. На рис. 44 представлена схема постепенного повышения концентрации дигоксина в крови при назначении двух дозировок - 0,25 мг/сут (показано серым) и 0,5 мг/сут (показано черным). Сплошными линиями показано назначение ежедневных доз препарата, пунктирными - его выведение. Как видно, в обоих случаях ситуация одинаковая - к 8 - 10-му дню лечения наступает состояние равновесия, когда назначаемая доза препарата равна той, которая выводится из организма. **До достижения состояния равновесия (в 1-ю неделю терапии) назначаемая доза дигоксина считается насыщающей. К 8-10-му дню лечения дигоксином его ежедневная доза становится поддерживающей.** Однако достигнутая максимальная концентрация при назначении 1 таблетки дигоксина, естественно, в 2 раза ниже, чем при использовании 2 таблеток. Как видно, при однократном назначении дигоксина в сутки колебание концентрации составляет 33% от максимума (что соответствует суточной экскреции препарата). Эти колебания могут быть уменьшены вдвое при дроблении суточной дозы на двукратный прием.

Результаты исследования DIG подтвердили прямую взаимосвязь между дозой и концентрацией дигоксина в крови и риском смерти больных (рис. 45). Как видно, средний уровень смертности, показанный пунктирной линией, составил 35,6%. При концентрациях дигоксина менее 1,0 нг/мл (при дозировках до 0,25 мг/сут) смертность была ниже средней. В диапазоне 1,0 - 1,5 нг/мл средняя величина была превышена, а дальнейший рост концентраций дигоксина сопровождался неуклонным увеличением смертности, достигая при превышении концентрации 2,0 нг/мл, которая исторически считалась показателем оптимальной декомпенсации, 63,8%. Исходя из представленных данных, **можно считать относительно безопасной дозу дигоксина 0,25 мг/сут (1 таблетка).**

Несмотря на то что 87,8% больных в исследовании DIG получали не более 0,25 мг/сут дигоксина, в группе лечения дигиталисом зарегистрирован более чем двукратный рост наджелудочковых аритмий, в 2,5 раза чаще развивались атриовентрикулярные блокады II - III степени и на 39% росло число желудочковых нарушений ритма сердца. Число госпитализаций в связи с развитием гликозидной интоксикации было на 11,7% выше в группе лечения дигоксином, несмотря на невысокие его дозировки.

Впервые наша группа опубликовала аналогичные данные еще в 1985 г. Пациентам, лечившимся дигоксином, при оптимальных терапевтических концентрациях препарата в плазме (в среднем 1,41 нг/мл), клинически не имевших признаков интоксикации и

нарушений ритма и проводимости на обычной ЭКГ, было проведено суточное мониторирование ЭКГ. При этом у 41% больных с ХСН I-II ФК и у 57,3% больных с ХСН III-IV ФК были выявлены опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца и проводимости. Наиболее типичным было наличие пробежек желудочковой тахикардии днем (в момент повышенной активности симпатической нервной системы) или атриовентрикулярной блокады (вплоть до полной) в ночные и предутренние часы (в момент максимальной активности парасимпатической нервной системы).

Таким образом, **риск развития гликозидной интоксикации и ухудшение выживаемости больных с ХСН могут наблюдаться при использовании даже невысоких доз (и концентраций) сердечных гликозидов. Эти факты обуславливают необходимость крайне осторожного применения невысоких (до 0,25 мг/сут) доз дигоксина у больных с ХСН и синусовым ритмом, особенно при ИБС.**

5.3.9. Фармакоэкономика сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды, доказавшие во второй половине 90-х годов свое право оставаться одним из важных средств лечения сердечной недостаточности, привлекают внимание и еще по одной важной причине - дигоксин давно выпускается в России, и он дешев. Стоимость одной упаковки дигоксина, содержащей 30 таблеток по 0,25 мг, не превышает 25 руб. Конечно, согласно принципу об экономической целесообразности, провозглашенному в п. 5.1.6, мы должны оценивать не только стоимость лекарства, но баланс между ценой и эффектом. Ведь даже копеечный яд экономически обоснован, так как убивает.

Для дигоксина известно, что он не влияет на выживаемость больных, но снижает заболеваемость (число госпитализаций). По результатам исследования DIG, которое длилось в среднем 37 мес, было установлено, что частота госпитализаций в группе лечения (средняя доза дигоксина 0,25 мг) составила 26,8%, а в группе плацебо - 34,7%. Таким образом, назначение дигоксина 1000 больным в течение 37 мес предотвращало 79 госпитализаций. Основываясь на ценах госпитального лечения в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, экономия от предотвращенных госпитализаций составила 1 738 000 руб. При этом на лечение 1000 пациентов дигоксином в течение 37 мес тратится 925 000 руб. В итоге лечение оказалось экономичным и позволило <спасти> 813 000 руб., или около 22 руб. в расчете на 1 больного в месяц. Практически цена одной дополнительной упаковки лекарства (!).

Таким образом, лечение дигоксином не только клинически эффективно, позволяет уменьшать количество повторных госпитализаций, но и экономически обосновано.

5.3.10. Нейромодуляторное действие дигиталиса

Кроме того, как уже говорилось выше, большое значение в последние годы придается не только ино- и хронотропному, а другим (например, нейромодуляторным) эффектам сердечных гликозидов.

Впервые об этом зашла речь в начале 90-х годов, когда результаты работы группы А. Fergusson в эксперименте показали способность дигиталиса уменьшать симпатическую импульсацию, измеряемую прямым способом в периферических симпатических окончаниях. Затем клинические исследования М.Gheorghide показали, что при применении дигоксина могут иметь место изменения концентрации нейрогормонов, не параллельные инотропному действию дигоксина. Это послужило причиной опубликования полемической статьи: <Дигоксин - нейрогуморальный модулятор?>. В дальнейшем исследования, показавшие увеличение вариабельности сердечного ритма (как суммарного показателя, отражающего взаимодействие симпатической и парасимпатической систем организма), подтвердили имевшиеся предположения. Нейромодуляторное действие дигоксина стало признаваться в качестве одного из важных его эффектов.

Хотя, справедливости ради, заметим, что влияние дигоксина на блуждающий нерв и многие экстракардиальные эффекты были хорошо известны. В частности, во многих исследованиях нашей группы (В.Ю.Мареев, С.А.Габрусенко, Ю.М.Лопатин) были продемонстрированы снижение концентраций катехоламинов, ренина, А II, альдостерона и нормализация барорефлекторной регуляции при успешном лечении ХСН. Сложность оценки нейрогуморальных эффектов дигоксина состоит в том, что необходимо отделить прямое нейромодуляторное действие от опосредованного увеличением СВ и общим улучшением состояния здоровья пациента.

В середине 90-х годов была предложена концепция о диссоциации нейрогуморальных и кардиальных эффектов сердечных гликозидов. Смысл ее в том, что в пределах малых доз (до 0,25 мг/сут) и концентраций (до 1,2 нг/мл) дигоксин у больных с ХСН и синусовым ритмом в основном проявляет нейромодуляторное действие, а при превышении этих показателей начинает оказывать преимущественно положительный инотропный эффект. Большинство негативных свойств дигоксина (в частности, проаритмическое действие и опасность увеличения риска внезапной смерти) тесно связано с его высокими концентрациями и выраженным инотропным действием. Положительные клинические же эффекты дигоксина в большей степени зависят от нейрогуморальных эффектов и могут наблюдаться уже при использовании невысоких доз препарата.

Однако для подтверждения этой концепции требовалось проведение специальных, тщательно спланированных исследований, в которых можно было бы исключить опосредованное влияние дигоксина на нейрогормоны. Такой протокол был выполнен нашей группой (О.Ю.Нарусов). Дигоксин назначали последовательно в дозах 0,25 мг и затем 0,5 мг (по 6 нед) больным с умеренной ХСН (I-IIФК) и синусовым ритмом. Исследование было плацебо-контролируемым и перекрестным, что позволило избежать малейших неточностей.

Результаты исследования, представленные на рис. 46, в целом подтвердили концепцию о диссоциации инотропного и нейромодуляторного действия дигоксина. Как видно, при суточной дозе дигоксина в 0,25 мг/сут клиническое улучшение (динамика ФК и толерантности к нагрузкам) достигается в основном за счет нейромодуляторного действия и снижения активности САС (концентрации НА). Параллельно этому происходило и достоверное увеличение вариабельности ритма сердца. При увеличении дозы дигоксина до 0,5 мг/сут (и длительности лечения) дальнейший вклад в улучшение ФК ХСН вносит уже увеличение сократимости и ФВ. А последнее, как понятно из объяснений выше, увеличивает риск гликозидной интоксикации и смерти.

5.3.11. Гликозидная интоксикация

Хотя следование современным рекомендациям по применению дигоксина с использованием малых доз существенно снижает риск гликозидной интоксикации, полностью обойти этот вопрос невозможно. Как правило, гликозидная интоксикация наблюдается при высоких концентрациях препарата в плазме - выше 2,0 нг/мл, хотя иногда симптомы токсического действия дигоксина наблюдаются и при применении невысоких доз и при концентрациях существенно более низких (до 1,0 нг/мл). Необходимо помнить, что некоторые важные **факторы** могут способствовать развитию симптомов **гликозидной интоксикации**. Основные из них в порядке значимости:

- гипокалиемия,
- нарушение функции почек,
- пожилой и старческий возраст больного,
- обширный постинфарктный кардиосклероз,
- воспаление сердечной мышцы,
- сопутствующее применение хинидина, верапамила или амиодарона (кордарона).

Клиническая картина гликозидной интоксикации может быть разнообразной, однако основными являются:

- сердечно-сосудистые симптомы;

Наиболее типичными можно считать появление (или усугубление) нарушений проводимости с развитием атриовентрикулярных блокад разной степени, развитие брадикардии и появление замедленных идиовентрикулярных ритмов. Кроме этого, в большинстве случаев регистрируется повышенная эктопическая активность, сопровождающаяся развитием разнообразных нарушений сердечного ритма, наиболее опасными из которых являются желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. В принципе при гликозидной интоксикации можно ожидать появления любых известных нарушений сердечного ритма в сочетании с блокадами во всех отделах проводящей системы сердца;

- желудочно-кишечные симптомы, представляющие собой отсутствие аппетита, развитие тошноты и рвоты;

- неврологические симптомы в виде заторможенности, апатии, редко может развиваться психотическое состояние вплоть до делирия;

- глазные симптомы, представляющие собой двоение, появление ободка вокруг светящихся предметов, прокрашивание изображений в желто-зеленые оттенки.

Как правило, за исключением нарушений ритма и проводимости, а также тошноты, остальные симптомы интоксикации сердечными гликозидами проявляются при использовании очень высоких доз (в основном при суицидальных попытках).

Лечение гликозидной интоксикации должно быть энергичным, быстрым и базироваться на следующих принципах:

1. Немедленная отмена сердечного гликозида.

2. Контроль и нормализация уровня калия (при имевшейся гипокалиемии). Обычно внутривенно капельно вводится 2-4 г калия либо в виде хлорида калия (2 или 4%), либо панангина. В состав одной ампулы (10 мл) панангина входит 0,452 г калия аспарагината и 0,4 г магния аспарагината, поэтому препарат должен вводиться в количестве не менее 60-100 мл. Введение панангина предпочтительно во всех случаях и благодаря содержащимся в его составе солям магния, обладающим антиаритмическими свойствами.

3. Лечение дигиталисных нарушений сердечного ритма. Наиболее эффективным и быстрым является применение инфузии лидокаина (100 мл болюсом, а затем капельная инфузия со скоростью 1-2 мг/мин). Эффективным может быть внутривенное введение амиодарона (из расчета 5 мг/кг в течение 15-30 мин), который устраняет большинство желудочковых нарушений сердечного ритма. Однако следует помнить о взаимодействии амиодарона и дигоксина, при котором концентрация последнего может повышаться. При необходимости можно использовать внутривенное введение БАБ (индерал 1-5 мг, медленно, со скоростью не выше 1 мг/мин). БАБ обладают менее выраженными антиаритмическими свойствами, но позволяют надеяться на предотвращение развития фибрилляции желудочков. Недостатком является их способность замедлять проводимость, что опасно при гликозидной интоксикации. По-прежнему в большинстве руководств сохраняются рекомендации по использованию дифенина (дифенилгидантоин натрий). Этот препарат наряду с антиаритмическими свойствами улучшает атриовентрикулярную проводимость. При внутривенном введении используется доза 100-150 мг и при необходимости инфузия может быть повторена через 20-30 мин.

При развитии фибрилляции желудочков используют электрическую дефибрилляцию, которая более эффективна на фоне использования солей калия и магния и применения дифенина.

4. Лечение нарушений атриовентрикулярной проводимости подразумевает постановку стимулятора как временно, в период острой борьбы с опасными для жизни нарушениями сердечного ритма, так и постоянно, при сохраняющейся высокой степени блокады.

5. При опасной для жизни гликозидной интоксикации возможно использование специфических бычьих антител к дигоксину. Препарат (дигибайнд) выпускается в

ампулах по 10 мл (380 мг антител). Каждая ампула позволяет нейтрализовать действие 25 таблеток дигоксина или дигитоксина. Конечно, подобное лечение в основном используется при суицидальных попытках, при которых принимается громадное количество таблеток гликозидов, но может быть применено и при опасной для жизни <клинической> интоксикации.

Долгое время при развитии гликозидной интоксикации рекомендовалось введение донаторов SH-групп, в частности унитиола. Следует отметить, что это весьма не специфическое лечение гликозидной интоксикации и в основной перечень средств борьбы с этим грозным осложнением не входит. С другой стороны, введение унитиола точно не приносит вреда больному с ХСН.

5.3.12. Заключение по сердечным гликозидам

На основании исследований с сердечными гликозидами, проведенных уже в 90-е годы, можно сформулировать четкие рекомендации по использованию дигоксина в лечении ХСН.



Принципом лечения дигоксином сегодня является применение малых доз препарата - до 0,25 мг/сут (концентрация в плазме до 1,2 нг/мл). Очевидно доказано, что превышение этих доз (и концентраций) увеличивает риск развития аритмий и внезапной смерти больных. Необходимо помнить, что даже при назначении малых доз дигоксина его концентрация в плазме нарастает по экспоненциальной зависимости, достигая "плато" к 8-му дню лечения. Это требует тщательного наблюдения за больным через неделю терапии дигоксином, прежде всего за нарушениями сердечного ритма и проводимости (особенно в ночные часы). Идеально при возможности провести суточное мониторирование ЭКГ.

Грозным побочным эффектом терапии дигиталисом является гликозидная интоксикация, основными проявлениями которой можно считать появление (или усугубление) нарушений сердечного ритма, проводимости, тошноты и рвоты, в тяжелых случаях нарушение зрения. Глубокое корытообразное снижение сегмента ST на ЭКГ, строго говоря, доказывает действие дигоксина и не является проявлением интоксикации. Однако появление подобных изменений на ЭКГ должно насторожить врача.

Следует помнить, что при ХСН сердечные гликозиды улучшают клиническую симптоматику, снижают заболеваемость (число госпитализаций в связи с обострением ХСН) и не влияют на прогноз больных. Особенно это важно у больных с ИБС (постинфарктным кардиосклерозом) и синусовым ритмом, которым дигоксин нужно назначать очень осторожно и при строгих показаниях.

Хочется также отметить, что события последнего десятилетия нередко заставляли сторонников применения сердечных гликозидов яростно спорить с теми, кто призывал ограничить распространение этого способа лечения декомпенсации. Истина, как всегда, лежит посередине: с одной стороны, никто не призывает к отказу от сердечных гликозидов, с другой - следует избегать их поголовного назначения всем пациентам, имеющим диагноз ХСН.

Как всегда, практика рассудила по-своему. В середине 90-х годов было отмечено снижение назначений сердечных гликозидов. Причем в США, где эта группа препаратов подвергалась весьма серьезной критике, гликозиды назначаются гораздо чаще, чем в

Европе. Так, по данным чисто Американского исследования с БАБ буциндолом (BEST), 92% пациентов с ХСН, включенных в исследование, принимали дигоксин. В чисто Европейском протоколе с другим б-блокатором бисопрололом (CIBIS II) частота назначения гликозидов составила лишь 51%. В смешанном же исследовании MERIT-HF (27% больных было включено в США) частота применения дигоксина имела промежуточное значение - 63%. При сравнении частоты назначения дигоксина больным с ХСН, включенным в исследование Val-HeFT с АРА валсартаном в США (82,4%) и за их пределами (55,7%), эта закономерность полностью подтвердилась. Хочется отметить прагматизм американских докторов - они верят в полезность инотропной стимуляции сердца (?) и после итогов исследования DIG не сомневаются в безопасности лечения дигоксином.

Более <свежие> данные о частоте применения дигоксина в Европе содержатся в материалах исследования IMPROVEMENT HF, которое мы неоднократно цитировали. Так, в 1999 г. врачи общей практики (терапевты) применяли дигоксин для лечения ХСН минимально у 14% больных (Великобритания) и максимально до 76% (Турция). Россия находилась посередине. Среди сельских участковых терапевтов стремление назначить гликозиды большинству больных с ХСН имели 44,9%, а среди городских - 57,1%. В реальной же практике на лечении дигоксином находилось 38% пациентов с ХСН в возрасте моложе 70 лет и 53% больных в старшей возрастной группе

5.4. БАБ



5.4.1. Опасно ли назначать бета-адреноблокаторы больным с ХСН?

Еще недавно, 5-6 лет назад, даже специалисты кардиологи, всерьез занимавшиеся проблемами ХСН, не были единодушны по поводу перспектив БАБ в лечении больных с декомпенсацией сердечной деятельности. У практикующих врачей терапевтов и вовсе сложился жесткий стереотип - БАБ снижают сократимость миокарда и АД, а показатели насосной функции сердца при ХСН и так снижены. Следовательно, СВ нужно подстегивать (например, гликозидами) и ни в коем случае не снижать (например, БАБ). Следовательно, БАБ противопоказаны для лечения ХСН.

По сути дела возможное **снижение насосной функции сердца было** (а для многих терапевтов и даже кардиологов, к сожалению, и остается) **единственным, хотя и очень грозным табу для использования БАБ при ХСН.**

Но исследования, проведенные в конце 80 - начале 90-х годов в разных областях кардиологии, позволили получить целую цепочку фактов, которые дают возможность взглянуть на проблему по-новому.

1. Как уже говорилось выше, была дискредитирована идея положительной инотропной стимуляции сердца при ХСН.
2. Клиническая эффективность сердечных гликозидов, единственных инотропных стимуляторов, оставшихся в практике, в 90-е годы связывается в большей степени с их *нейромодуляторным и отрицательным хроноотропным эффектом, а не с положительным инотропным.*

3. Метаанализ 17 небольших плацебо-контролируемых исследований с разными бета-блокаторами у больных с ХСН (1981-1992) доказал, что БАБ при длительном лечении не снижают СВ(!). Результаты длительного лечения 1902 больных свидетельствовали о том, что БАБ при ХСН:
- в среднем снижали ЧСС на 11 в мин;
 - не изменяли толерантности к нагрузкам (недостовверный прирост на 4%);
 - не отличались по числу побочных эффектов от плацебо (частота отмен в обеих группах по 15%);
 - и главное, увеличивали ФВ на 6% (с 24 до 30%). Причем ни в одном из исследований не отмечалось снижения ФВ (!).

5.4.1.1. Как БАБ влияют на величину СВ при ХСН?

Попробуем рассмотреть эту, казалось бы, парадоксальную ситуацию более подробно. Для этого необходимо вернуться к тем фактам, что рассматривались ранее - к хронической гиперактивации САС при ХСН. На рис. 47 представлена роль хронической гиперактивации САС в механизме развития кардиотоксичности и изменений в миокарде, получивших название <кардиомиопатия перегрузки>. Как видно, избыточный синтез локальных катехоламинов заставляет с полной нагрузкой работать весь каскад: β -рецептор - конформационный G протеин - аденилатциклаза. В итоге резко усиливается образование цАМФ (см. также рис. 34 на стр. 108). В результате активации кальциевых каналов СР клетка переполняется кальцием и попадает в состояние гиперконтракции. Для энергетического обеспечения деятельности такого КМЦ происходит переполнение кальцием митохондрий. В итоге резко повышенная концентрация ионов кальция стимулирует каскад внутриклеточных ферментов (фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз и др.). Реакция КМЦ на эти изменения неоднозначна - часть из них впадают в состояние гибернации (спячки), другая погибает путем некроза. Кроме того, в миокарде запускается и активируется программа гибели части КМЦ (апоптоз). Именно мозаичность, неоднородность состояния разных КМЦ в сердце больного с сердечной недостаточностью обуславливают неожиданные эффекты разных по механизму действий препаратов.

Схематично это представлено на схеме (рис. 48). В результате перенесенного ОИМ или при развитии ДКМП погибает (некротизируется) и теряет способность сокращаться и вносить вклад в обеспечение насосной функции сердца часть КМЦ. В нашем примере эта зона, обозначенная черным цветом, составляет 30%. Как мы уже говорили, в ответ происходит гиперактивация локальных нейрогуморальных систем, прежде всего САС (НА) и РААС (А II и АД). Эта компенсаторная по своей сути реакция постепенно переходит в хроническое состояние (см. подробнее раздел 2.2.3). Для поддержания насосной функции сердца на должном уровне в оставшихся в живых КМЦ происходят изменения, которые в основном иллюстрированы схемой на рис. 47. В итоге они гиперплазируются, повышают свою пейсмекерную активность, переходят в состояние гиперконтрактивности, становятся электрически нестабильны, все хуже отвечают на внешние стимулы и потребляют огромное количество кислорода и энергии. Постепенно нарушается адекватность снабжения кислородом миокарда (относительная, из-за высокого потребления, или истинная, из-за поражения венечных артерий, коронарная недостаточность). В условиях нарастающего гипоксического стресса (особенно ощутимого у пациентов с коронарной болезнью сердца) часть КМЦ (в нашем примере это заштрихованный сектор, 25%) впадает в спячку и перестает участвовать в сократительном процессе. Это своего рода защитная реакция, смысл которой заключается в том, чтобы сохранить, сэкономить кислород (которого гибернирующие клетки потребляют минимум) для поддержания функции еще работающих КМЦ. Кроме того, повышение локального синтеза нейрогормонов через активацию протоонкогенов стимулирует гипертрофию как КМЦ, так и фибробластов, что сопровождается дезорганизацией коллагена и увеличением расстояний между капиллярами и КМЦ (раздел 2.2.3, рис. 6). В итоге гипоксия нарастает,

несмотря на то, что всего 45% миокардиальных клеток активно поддерживают насосную функцию сердца (см. рис. 48). Эти процессы характеризуют собой ремоделирование КМЦ при ХСН.

На рис. 49 представлены изменения, которые развиваются в миокарде больного с ХСН при применении положительных инотропных средств. Как видно, воздействие обращено лишь к 45% все еще активно сокращающихся КМЦ. Немедленный эффект (кнута) будет реализоваться повышением СВ. Но какой ценой? Выбывающие из сил КМЦ, все увеличивающие сократимость при нарушении диастолического расслабления, будут требовать все большего количества кислорода. Эта потребность не может быть адекватно обеспечена, гипоксический стресс нарастает, и ремоделирование КМЦ продолжается. Как видно из правой части рис.49, часть живых КМЦ может впасть в спячку, погибать из-за некроза или апоптоза (подробнее см. рис.47), а также те КМЦ, которые находились в состоянии гибернации, также могут погибать. Зона погибших клеток увеличивается (в нашем примере с 30 до 50%, учитывая некроз и апоптоз). Как шагреновая кожа, сжимается зона нормально сокращающихся кардиомиоцитов (в нашем примере до 25%) и СВ начинает падать. Возвращаясь к аллегории с повозкой, лошадь выбивается из сил и не может бежать быстрее, несмотря на подстегивание кнутом.

При назначении БАБ задействуются другие механизмы (рис. 50). В ранней фазе своего действия бета-блокаторы за счет отрицательного инотропного действия могут незначительно снижать выброс. Однако при этом как за счет уменьшения сократимости (1), так и за счет уменьшения ЧСС (2) и токсического влияния катехоламинов (3) БАБ экономят кислород. Это позволяет включиться в активный сократительный процесс тем КМЦ, которые были в спячке, и улучшить диастолическое расслабление тех, которые оставались живы и сокращались. В итоге зона сократительного миокарда увеличивается (в нашем примере до 60%) и за счет этого СВ начинает расти. Именно так объясняется парадоксальный, на первый взгляд, рост СВ у больных с ХСН при использовании препаратов с отрицательными инотропными свойствами. В нашем примере отдохнувшая лошадка успешно повезет груз к цели. Именно поэтому применение БАБ в лечении ХСН получило название <миокардиальной разгрузки>.

Исследования нашей группы показали, что незначительное снижение СВ при применении БАБ при ХСН отмечается лишь в первые 10-15 дней терапии. Для минимизации этого риска предлагается начинать лечение с невысоких доз БАБ, как это и делалось в наших исследованиях. Степень снижения ФВ при применении 12,5 мг метопролола (1/8 терапевтической дозы) больным с начальной стадией ХСН (I ФК) составила 3,7% через 2 нед лечения, но уже через 4 нед терапии отмечался прирост ФВ по сравнению с исходной. При лечении бисопрололом в дозе 1,25 мг (1/8 терапевтической дозы) пациентов с выраженной ХСН (III ФК) максимальное снижение ФВ составило лишь 1,1% через 2 нед терапии и к 3 мес лечения это снижение нивелировалось. При длительной терапии (12 мес) бисопролол увеличивал ФВ на 5,2%. Много это или мало?

Для сравнения интересно обратиться к способности сердечных гликозидов и ИАПФ влиять на величину СВ у больных с ХСН при длительном лечении. Если сердечные гликозиды обладают самостоятельным влиянием на сократимость миокарда, то ИАПФ, как и БАБ, влияют на величину СВ опосредованно, за счет блокады негативного действия нейрогормонов на миокард. В трех сравнительных протоколах (один из них проводился нашей группой) прирост ФВ при лечении дигоксином составлял 4,4, 5,0 и 5,7%. ИАПФ увеличивали эти показатели на 1,8, 5,0 и 4,0% соответственно. Таким образом, **длительное применение БАБ в лечении ХСН приводит к росту ФВ и насосной функции сердца**. Причем по величине прирост СВ не уступает сердечным гликозидам и превосходит ИАПФ.

Можно с уверенностью констатировать, что **сегодня нет никаких объективных данных, ограничивающих применение БАБ для лечения ХСН**. О таком способе лечения декомпенсации впервые сообщили шведские кардиологи еще в 1975 г.

(F.Waagstein и соавт.). В конце 70-х годов БАБ применялись для лечения ХСН, особенно при кардиомиопатиях, в том числе и в отделении сердечной недостаточности Института кардиологии им. А.Л.Мясникова (Н.М.Мухарлямов и соавт.). Однако долгие 20 лет официально этот метод лечения не был признан.

5.4.2. БАБ при ХСН: механизм положительного действия

5.4.2.1. Признание БАБ в качестве препаратов, влияющих на нейрогуморальную регуляцию при ХСН

Что же происходило на протяжении этих 20 лет и как БАБ пробивали себе путь в качестве одного из главных средств лечения ХСН?

1. Еще в середине 80-х годов было доказано, что большинство больных с ХСН характеризуются хронической гиперактивацией САС, являющейся весьма важной составляющей общего нейрогормонального гомеостаза организма. (См. подробнее разделы 2.2.2, 2.2.3 и 5.4.1).
2. Более того, была доказана отрицательная взаимосвязь степени повышения концентрации катехоламинов (НА) плазмы и выживаемости пациентов с ХСН. Достоверно худший прогноз жизни имели больные с уровнем НА выше 600 пг/мл (J.Cohn и соавт., 1984).
3. Параллельно в исследованиях по применению БАБ у больных, перенесших ОИМ, было продемонстрировано, что среди пациентов, имевших признаки декомпенсации, БАБ не менее, а иногда и более эффективны, чем при сохранной гемодинамике. В наиболее известном исследовании ВНАТ более 3800 пациентов с ОИМ получали пропранолол в сравнении с плацебо на протяжении в среднем 25 мес. В итоге в подгруппе больных с признаками ХСН снижение риска общей смертности составило 27%, сердечно-сосудистой - 32% и внезапной - 47%. У пациентов без симптомов ХСН результаты были хуже, снижение риска на 25, 21 и 13% соответственно (Chadda и соавт., 1986).
4. Наконец, к началу 90-х годов метаанализ разных исследований с БАБ показал, что эти препараты не снижают СВ, о чем мы подробно говорили в предыдущем разделе.

Лишь после этого на БАБ стали смотреть не как на отрицательные инотропные средства, которые к тому же снижают давление, что опасно для больных с ХСН, а как на препараты, влияющие на нейрогормональную регуляцию, нарушенную при ХСН. В то время в практике уже утвердились ИАПФ, и легко было провести параллели между этими препаратами и БАБ.

На рис. 51 представлена схема взаимодействия РААС и САС, хроническая гиперактивация которых играет ведущую роль в становлении и прогрессировании декомпенсации.

Как видно из рисунка, основной эффектор РААС А II, действуя на первый тип пресинаптических рецепторов, стимулирует повышенное образование НА, являющегося главным эффектором САС. В свою очередь НА через стимуляцию бета-рецепторов усиливает синтез ренина, являющегося ключевым ферментом в активации РААС. Так замыкается порочный круг взаимной активации РААС и САС. Естественно возникает вопрос: если блокада АПФ, разрывающая этот порочный круг, очевидно хороша для лечения ХСН, почему не будет столь же разумной попытка разрыва этого порочного круга на уровне бета-рецепторов? Против такой логики возразить трудно.

5.4.2.2. Негативные последствия хронической гиперактивации САС при ХСН

Теперь необходимо проанализировать, к каким же негативным последствиям приводит хроническая гиперактивация САС? Схематично основные звенья этого каскада представлены на рис. 52. Рассмотрим основные моменты, двигаясь по схеме слева

направо.

1. Как уже обсуждалось, основным физиологическим свойством катехоламинов является способность запускать каскад бета-рецептор - АЦ - цАМФ. В физиологических условиях это один из главных механизмов регуляции сокращения. При ХСН и хронической гиперактивации САС этот механизм приводит к колоссальному накоплению цАМФ в КМЦ. Это сопровождается переполнением миокардиальных клеток кальцием, их контрактурой, нарушением электрической стабильности, целостности мембран и заканчивается некрозом КМЦ. Это действие получило наименование токсического влияния катехоламинов на миокард.

2. Второе физиологическое действие катехоламинов - контроль ЧСС. Все мы знаем, как начинает <колотиться> сердце у любого из нас в волнительной ситуации, перед стартом спортивных соревнований, на экзамене и т.д. При ХСН и хронической гиперактивации САС тахикардия принимает устойчивый характер, сопровождается развитием гипоксического стресса и провоцирует развитие аритмий из-за повышения автоматизма КМЦ. Хотя причинами развития аритмий являются и структурные изменения миокарда, и оксидативный стресс, и нарушение транспорта электролитов, в основном калия, через мембрану. В таких случаях применение гликозидов практически не снижает ЧСС и лишь провоцирует усугубление желудочковых нарушений сердечного ритма.

3. Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1, интерлейкина 6, ФНО а). Эти субстанции стимулируют развитие гипоксического (оксидативного) стресса, который активирует программу гибели КМЦ (апоптоза). Кроме того, цитокины через стимуляцию протоонкогенов играют роль и в стимуляции гиперплазии миокардиальных клеток.

4. Важнейшую роль в развитии гипертрофии миокарда играет прямое стимулирование катехоламинами фактора роста клеток.

5. Вазоконстрикторное действие катехоламинов проявляется в двух ипостасях. В миокарде это нарушение коронарного кровоснабжения, что вместе с гипертрофией миокарда служит одной из основных причин развития ишемии миокарда. Констрикция же системных артериол сопровождается ростом посленагрузки (сопротивления опорожнению ЛЖ).

6. Последним из важных эффектов хронической гиперактивации САС является стимуляция РААС. Активация синтеза АДГ сопровождается задержкой жидкости в организме. Клинически это выражается перегрузкой малого круга кровообращения и избыточным возвратом крови к сердцу (преднагрузка). Кроме того, развитие отеков также нарушает функционирование органов-мишеней. С другой стороны, усиление локального синтеза АДГ в миокарде приводит к развитию фиброза (подробнее раздел 2.2.3 и рис. 6 на стр. 22).

В итоге происходит патологическое ремоделирование сердца (гипертрофия миокарда, выраженная дилатация и изменение геометрии полостей желудочков). Как видно на рис. 52, хроническая гиперактивация САС при ХСН - это гибель сократительного миокарда (некроз + апоптоз), нарушение строения и структуры коллагенового матрикса (фиброз), желудочковые нарушения ритма сердца, ишемия миокарда, а также повышение диастолической (преднагрузка) и систолической (посленагрузка) нагрузки на сердце. Все это способствует прогрессирующему ухудшению гемодинамики и неуклонному прогрессированию ХСН.

5.4.2.3. Механизмы действия БАБ при ХСН

Исходя из материала, изложенного выше, очевидно, что блокада негативных эффектов САС при ХСН может принести немало выгод при лечении ХСН. Поэтому эффекты БАБ при их назначении больным с ХСН достаточно разнообразны. Суммируя, можно остановиться на основных механизмах действия БАБ при ХСН, расположив их в порядке значимости с позиций практической медицины. Ведь очень важно, чтобы врач был в

состоянии самостоятельно оценить те или иные результаты лечения.

1. Уменьшение ЧСС (тахикардии).
2. Антиаритмическое и антифибрилляторное действие, уменьшение электрической нестабильности миокарда.
3. Увеличение СВ (при длительной терапии).
4. Блокирование процессов ремоделирования сердца (уменьшение гипертрофии миокарда и сокращение размеров полостей сердца).
5. Нормализация диастолической функции ЛЖ.
6. Уменьшение ишемии и гипоксии миокарда.
7. Опосредованное уменьшение выраженности застойных явлений (через блокаду РААС).
8. Восстановление жизнеспособности КМЦ и чувствительности бета-рецепторов к внешним стимулам.
9. Уменьшение гибели КМЦ (пути некроза и апоптоза).
10. Уменьшение фиброза миокарда и деградации коллагенового матрикса.

Если положить на одну чашу весов (обозначающую показания к применению БАБ при ХСН) все те положительные свойства БАБ, описанные выше, а на другую (обозначающую возможные противопоказания) способность незначительно и кратковременно снижать СВ, напрашивается очевидный вывод по поводу того, куда склонится стрелка. Конечно, перечисленные выше положительные эффекты перевесят и слабый отрицательный инотропный эффект и другие побочные реакции, характерные для БАБ. Таким образом, имеется полное обоснование к применению этого класса препаратов в лечении больных с ХСН и нет никаких серьезных доводов против этого метода терапии. Уже при коротком курсе терапии снижение ЧСС, особенно заметное при исходной тахикардии, позволяет больным увеличивать диапазон своих физических возможностей. **При длительном лечении ХСН БАБ имеют уникальный профиль гемодинамического действия, схожий с сердечными гликозидами: сочетание роста насосной функции сердца при снижении ЧСС.** Причем отрицательный хронотропный эффект БАБ у больных с ХСН на фоне синусового ритма гораздо сильнее, чем у гликозидов, и их нейромодуляторное действие несомненно более выражено.

5.4.3. БАБ при ХСН - результаты клинических исследований

Как и для всех других лекарственных средств, с точки зрения медицины доказательств лишь результаты длительных клинических исследований с оценкой влияния БАБ на прогноз больных могли позволить рассматривать эти препараты в качестве основного средства лечения ХСН.

Вообще, строго говоря, впервые способность БАБ метопролола продлевать жизнь больным с ДКМП и симптомами ХСН была отмечена в исследовании шведских кардиологов еще в 1979 г. (K.Swedberg и соавт.). Однако это были результаты ретроспективных наблюдений, проводившихся без специального контроля и на достаточно малом числе пациентов. Поэтому они не стали основанием для кардиологического сообщества пересмотреть негативное (в то время) отношение к целесообразности применения БАБ в лечении ХСН.

80-е годы ознаменовались серией классических исследований (Норвежское с тимололом, GMT с метопрололом, ВНАТ с пропранололом, Английское с d,- 1,- соталолом), доказавших эффективность применения БАБ у больных, перенесших ОИМ. Особенно выраженное влияние БАБ оказывали на снижение частоты внезапной смерти. В дополнительных анализах в подгруппах пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имевших симптомы ХСН, БАБ снижали риск смерти даже более сильно, чем у больных без декомпенсации. Однако это лишь приближало к мысли о том, что может быть не так и опасно назначать БАБ декомпенсированным больным.

Лишь в 90-е годы было проведено несколько специальных, длительных плацебо-контролируемых, правильно спланированных исследований, изучавших влияние БАБ на прогноз пациентов с ХСН. Непременным условием этих протоколов было то, что в них во всех в качестве базовой терапии использовались ИАПФ, мочегонные и при необходимости сердечные гликозиды. Таким образом, при ХСН БАБ **назначаются всегда "сверху" на ИАПФ.**

Всего к настоящему моменту завершено 9 двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалось влияние БАБ на выживаемость больных с ХСН. Было исследовано четыре препарата - два селективных бета₁-блокатора метопролол и бисопролол и два неселективных с дополнительными свойствами вазодилататоров карведилол и буциндолол. Наиболее сложным механизмом действия из этих препаратов обладает карведилол, который объединяет эффекты неселективного бета-блокатора со способностью к вазодилатации (частично вследствие блокады альфа-рецепторов) и дополнительными антипролиферативными и антиоксидантными свойствами. Всего в 9 протоколах было обследовано более 16 000 пациентов с ХСН. Для сравнения, когда ИАПФ были признаны основными средствами лечения ХСН, было окончено лишь четыре исследования, охвативших менее 3000 пациентов.

Основные результаты исследований с различными БАБ можно условно разделить как в хронологическом, так и в идеологическом плане на три этапа.

5.4.3.1. Первые исследования кардиоселективных БАБ при ХСН

До 1994 г. завершаются два относительно небольших протокола с кардиоселективными БАБ метопрололом (MDC, 383 больных) и бисопрололом (CIBIS, 641 больной).

Уже в первом из них была показана способность метопролола на 34% снижать риск смерти или необходимости в пересадке сердца у пациентов с декомпенсированной ДКМП. Однако при резком уменьшении числа больных, подвергшихся пересадке сердца в связи с неуклонным прогрессированием декомпенсации, показатели общей смертности достоверно не менялись и даже имели тенденцию к росту. Число скептиков по отношению к БАБ для лечения ХСН только увеличилось.

В исследовании CIBIS с бисопрололом было зафиксировано снижение риска смерти на 20%, хотя изменения не достигли статистически значимой разницы с группой плацебо. Однако казалось очевидным, что увеличение числа пациентов (наблюдений) поможет преодолеть статистически определенную величину достоверности. Ведь по абсолютным цифрам частота смертей на бисопрололе составила 16,6% против 20,9% в группе плацебо, что соответствует 33 спасаемым жизням на 1000 леченых больных в течение 1 года. Однако достоверное улучшение выживаемости было зарегистрировано только у больных с неишемической этиологией ХСН, т.е. как раз тех, у которых не оказывал эффекта другой кардиоселективный БАБ метопролол. Очень важным достижением исследования CIBIS был и тот факт, что впервые была продемонстрирована способность БАБ достоверно снижать заболеваемость и число госпитализаций декомпенсированных больных.

Результаты этих двух исследований хотя и были многообещающими, но недостаточно убедительными и в определенной степени конфликтными. Однако необходимо признать, что именно эти результаты и в наибольшей степени итоги исследования CIBIS открыли новую страницу в изучении БАБ при ХСН.

5.4.3.2. Исследования с карведилолом

В середине 90-х годов на арене появился новый препарат с комплексным механизмом действия, основу которого составляла неселективная блокада бета-адренорецепторов, карведилол. Он был исследован в широко разрекламированной программе по карведилолу.

Американская программа изучения карведилола при ХСН, состоявшая из четырех разных исследований и включившая в сумме более 1000 больных, из которых почти 700

получали карведилол, показала удивительные результаты. Включение карведилола в комплексную терапию ХСН вместе с ИАПФ, мочегонными и гликозидами приводило к уменьшению риска смерти на 65%(!) и риска госпитализаций в результате обострения ХСН на 27%. Более строгий анализ выявил целый ряд недочетов - малое количество конечных точек (всего 53 смерти). Слишком короткое наблюдение (в среднем 6,5 мес). Разные критерии отбора пациентов в четыре протокола, составившие Американскую программу, разные дозы карведилола. Однако, несмотря на это, результаты впечатляли.

В 1997 г. было закончено австралийско - новозеландское исследование с карведилолом у 415 больных с умеренной ХСН на почве ИБС. Результаты вновь оказались положительными - достоверное снижение риска госпитализаций на 23% и обострения течения ХСН плюс смертности на 26% (достоверно). После объединения результатов обоих исследований **в конце 1997 г. карведилол первым из БАБ был рекомендован в качестве основного средства лечения умеренной ХСН (до III ФК) в комплексе с ИАПФ и мочегонными.**

Оставшиеся без ответа вопросы продолжали будоражить медицинскую общественность, было предпринято новое крупное исследование с карведилолом у больных с тяжелой ХСН (III-IV ФК) и ФВ ЛЖ менее 25%. Этот протокол получил название COPENICUS.

В это время было высказано предположение, что неселективные БАБ должны быть более эффективными в лечении ХСН.

5.4.3.3. Понятие кардиоселективности. Хорошо это или плохо при лечении ХСН?

Понятие кардиоселективности на самом деле очень условно, так как все бета-блокаторы в какой-то степени воздействуют на оба типа рецепторов. Самым избирательным из них является бисопролол, блокирующий бета₁-рецепторы в 75 раз более сильно, чем бета₂ (атенолол в 35, метопролол лишь в 20). Однако ряд БАБ имеют дополнительное влияние на альфа-рецепторы). В табл. 8 представлены основные эффекты, реализуемые стимуляцией разных типов катехоламиновых рецепторов, и их блокада соответственно будет прерывать (блокировать) эти эффекты.

Регуляция бета- и альфа-рецепторов в норме и при ХСН была исследована группой M.Bristow (рис.53). В норме у здоровых людей в миокарде существенно преобладают (80 - 85%) бета₁-рецепторы, поэтому препараты, преимущественно влияющие на этот тип рецепторов, и получили условное название "кардиоселективных". Влияние на бета-рецепторы первого типа определяет основные (в том числе отрицательные ино- и хронотропный эффекты). За счет относительно слабого действия на бета₂-рецепторы в легких, периферических сосудах и других органах такие препараты оказывают меньше побочных реакций. Однако при ХСН ситуация существенно меняется, так как количество бета₁-рецепторов в миокарде декомпенсированных больных снижается, а бета₂-практически не изменяется. В итоге соотношение бета₁ : бета₂ становится 60:40, а при тяжелой ХСН и менее. Поэтому **при ХСН слабое влияние БАБ на бета₂-рецепторы определяет не только и не столько малое количество побочных реакций, сколько меньшую выраженность клинических эффектов.**

Как видно из рис. 53, плотность альфа₁-рецепторов при ХСН достоверно увеличивается. Поэтому при выраженной ХСН введение НА или добутамина, влияющих на все типы рецепторов, может быть непредсказуемым. Что касается БАБ, дополнительно блокирующих альфа-рецепторы (например, карведилол), то они обладают дополнительными вазодилатирующими свойствами, причем при ХСН сосудорасширяющие свойства будут заметно более выраженными, так как плотность альфа-рецепторов у декомпенсированных больных повышена. Расширение периферических артериол сопровождается снижением посленагрузки, что может облегчать опорожнение ЛЖ, но, с другой стороны, подобные препараты опасны из-за способности сильно снижать АД (вплоть до коллапса), особенно в первые дни лечения.

5.4.3.4. Окончательные доказательства эффективности, полезности и безопасности БАБ в лечении ХСН

На третьем, заключительном этапе было проведено четыре крупных, плацебо - контролируемых исследования, выполненных с соблюдением всех требований <медицины доказательств>.

Результаты двух наиболее крупных исследований с кардиоселективными БАБ бисопрололом (CIBIS II, 2647 больных) и продленной формой метопролола (MERIT-HF, 3991 больной), а также некардиоселективным БАБ с внутренней симпатомиметической активностью и свойствами вазодилатора буциндолола (BEST, 2708 больных) и уже упоминавшегося исследования COPERNICUS (2289 больных) с карведилолом, доказали правомерность применения разных БАБ в комплексном лечении ХСН. Условно это третий этап исследований лечения ХСН БАБ.

В перечисленных протоколах было обследовано громадное число пациентов (суммарно более 11500 больных). Обследованные группы представляли собой:

- пациентов преимущественно мужского пола, хотя обследование более 2000 женщин позволяет распространить результаты на оба пола;
- больных с преобладанием ишемической этиологии ХСН, хотя достаточное число наблюдений за пациентами с неишемической этиологией ХСН позволяет распространить результаты на декомпенсацию любой этиологии;
- пациентов, имевших клинически выраженные признаки ХСН, в большинстве III ФК, с низкой (23 - 28%) ФВ; в исследовании COPERNICUS с очень низкой ФВ (в среднем 19%);
- больных, в подавляющем большинстве находившихся на терапии нейрогормональными модуляторами. Суммарно ИАПФ (или АРА) были назначены 96-99% пациентов;
- на сопутствующем лечении диуретиками (более 90%) и при необходимости сердечными гликозидами.

Как видно из табл. 9, результаты двух исследований с кардиоселективными БАБ бисопрололом и метопрололом очень близки. Оба препарата достоверно снижают общую, сердечно-сосудистую, внезапную смертность и летальность из-за прогрессирования ХСН. Различия между двумя препаратами оказались минимальными. Бисопролол чуть более заметно уменьшал риск внезапных смертей, а метопролол - гибели больных из-за неуклонного прогрессирования ХСН. Число побочных эффектов при медленном титровании препаратов не превышало 14-15% и достоверно не отличалось от плацебо. Бисопролол в исследовании CIBIS II титровался с 1,25 до 10 мг в период до 6 мес; метопролол в протоколе MERIT HF - с 12,5 до 200 мг в период до 4 мес. **Полученные результаты позволили однозначно рекомендовать кардиоселективные БАБ бисопролол и метопролол (форма с замедленным высвобождением препарата) к применению в терапии больных с ХСН дополнительно к ИАПФ.**

Как видно из табл. 9, результаты применения буциндолола в исследовании BEST значительно уступали эффекту кардиоселективных препаратов. Существуют несколько объяснений этому феномену.

- Негативную роль может играть наличие внутренней симпатомиметической активности, хотя эти свойства у буциндолола выражены умеренно.
- Наконец, отличия могут быть в группе обследованных больных.

В исследовании BEST лишь 70% пациентов принадлежали к белой расе, а 23% - к черной. Подсчеты показали, что среди последних применение буциндолола сопровождалось ухудшением прогноза и ростом риска смерти на 17%, в то время как у белых буциндолол снижал риск смерти на 18%.

Представленные в табл. 9 результаты показывают, что по группе в целом буциндолол достоверно снижал риск смерти от ХСН на 12,5%, риск смерти плюс пересадки сердца -

на 10,3% и частоту госпитализаций из-за обострения ХСН - на 16,7%. Риск общей смертности снижался, хотя и недостоверно (с 33,0% в группе плацебо до 30,2% в группе буциндолола), как и общее число госпитализаций. **Таким образом, результаты исследования BEST лишь подтверждают новое правило о целесообразности совместного применения БАБ и ИАПФ в лечении больных с ХСН.**

На рис. 54 представлена зависимость снижения риска смерти пациентов с ХСН при лечении разными БАБ от тяжести (уровня годичной летальности пациентов в группах, получавших плацебо). Как видно, у относительно нетяжелого контингента больных с годичной смертностью около 8% достигался максимальный эффект карведилола в Американской программе (USCP). У пациентов с умеренной выраженностью ХСН уровнем годичной летальности 11- 12%, кардиоселективные бета - блокаторы бисопролол (SIBIS II) и метопролол (продленная форма, MERIT-HF) занимают промежуточное положение. В группе пациентов с риском смерти почти 17% в год некардиоселективный БАБ буциндолол оказывал минимальное влияние на снижение риска смерти. Казалось, что в отличие от ИАПФ, у которых способность снижать риск смерти достоверно нарастает с утяжелением ХСН (см. табл. 5 на стр. 67), БАБ теряют свою способность продлевать жизнь больным с ХСН с нарастанием тяжести декомпенсации (показано стрелкой на рис. 54).

Правда, важно отметить, что по способности снижать риск смерти БАБ, применяемые дополнительно к ИАПФ, несомненно, превосходят сами ИАПФ. Процент снижения риска смерти при использовании ИАПФ колеблется от 8 до 31, а при применении БАБ - от 12,5 до 65 (данные контролируемых исследований).

Коррективы внесли результаты законченного в 2000 г. исследования **COPERNICUS** (2289 больных) с карведилолом. В этом исследовании препарат применяли у контингента больных с ХСН III - IV ФК (годовая летальность в группе плацебо около 19%). Исследование было остановлено досрочно из-за достижения позитивных результатов. Снижение риска смерти у крайне тяжелого контингента больных с ХСН составило 35%.

Таким образом, на основании уже завершенных исследований **в 2000 г. БАБ с полным правом могут быть рекомендованы к использованию в качестве основных средств лечения ХСН, дополнительно к ИАПФ, мочегонным и при необходимости сердечным гликозидам, у больных с любой тяжестью декомпенсации.**

5.4.4. Практические вопросы применения БАБ при ХСН

5.4.4.1. Трудности терапии БАБ.

Совершенно естественно, несмотря на абсолютные показания к применению БАБ в лечении ХСН, так как эти препараты улучшают прогноз больных с декомпенсацией, на пути практического воплощения этой тактики возникает ряд проблем.

Во-первых, ряд больных с ХСН имеют абсолютные противопоказания к лечению БАБ:

- пациенты с бронхоспастическими заболеваниями (единственным выбором в этом случае может быть наиболее кардиоселективный бета-блокатор бисопролол, почти не нарушающий бронхиальную проходимость);

- больные с наличием атриовентрикулярной блокады не ниже II степени;

- больные с клинически значимой брадикардией (ЧСС < 48 в 1 мин);

- пациенты, не переносящие препараты этой группы.

Во-вторых, по данным контролируемых исследований, до 15% больных с ХСН не переносят лечение БАБ по другим причинам. Это так называемые **относительные противопоказания** к применению БАБ при ХСН. К ним относятся прежде всего пациенты с:

- ЧСС < 60 в 1 мин;

- гипотонией, при систолическом АД < 85 мм рт.ст. (некоторые авторы приводят цифру не ниже 90 мм рт.ст., а наиболее аккуратные - даже 100 мм рт.ст.). Не вдаваясь в

дискуссию, следует порекомендовать тем, кто только начинает пробовать этот метод терапии, как контрольную цифру, 100 мм рт.ст. Помните, что после применения маленькой стартовой дозы оптимально, если пациент сможет 2-3 ч находиться в состоянии покоя с возможностью принять горизонтальное положение. С приобретением опыта граница допустимого АД для начала лечения БАБ может быть снижена. В нашем отделении мы осторожно пробуем назначение БАБ даже при исходном уровне АД в 85 мм рт.ст.;

- выраженной декомпенсацией и неподобранной оптимальной дозой мочегонных препаратов. Это очень важно помнить. БАБ - не средства скорой помощи при ХСН. Наоборот, это препараты, призванные в длительной перспективе остановить ремоделирование органов-мишеней, прежде всего сердца, и восстановить их нормальное функционирование. Поэтому сначала необходимо <компенсировать> гипергидратированного пациента, затем подобрать ему поддерживающие дозы мочегонных и ИАПФ и только потом добавлять БАБ.

В-третьих, БАБ не всегда приводят к симптоматическому улучшению больных с ХСН, а если улучшение ФК и происходит, то обычно не ранее чем через несколько месяцев терапии. Примером служит исследование RESOLVD, в котором в качестве одного из компонентов комплексной терапии у 426 больных с ХСН наряду с ИАПФ эналаприлом и АРА II кандесартаном использовали метопролол (медленно высвобождающаяся форма) в дозах до 200 мг/сут. В итоге было достигнуто снижение риска смерти на 54%, но при этом достоверно увеличилось число госпитализаций из-за обострения ХСН. В австралийско - новозеландском исследовании с карведилолом, несмотря на 26% снижение риска смерти плюс госпитализаций, авторы сообщили о большом числе случаев обострения ХСН (увеличение риска на 12%, недостоверно) при применении БАБ. В исследовании ВНАТ пропранолол после ОИМ на 27% снижал риск смерти пациентов, имевших признаки ХСН, но в первые 30 дней лечения число обострений декомпенсации у этих больных было в 2,6 раза чаще, чем на плацебо. Эти примеры можно продолжить.

102

Поэтому врачу необходимы уверенность в правильности сделанного выбора и упорство в сохранении терапии БАБ больным с ХСН. Необходимо помнить, **что даже при отсутствии клинического улучшения (особенно в первые недели) длительное лечение БАБ уменьшает риск обострения декомпенсации и продлевает жизнь пациентов с ХСН.**

В-четвертых, начало лечения БАБ может сопровождаться развитием типичных побочных реакций, осложняющих дальнейшее лечение. Наиболее типичны и опасны **три осложнения при лечении БАБ больных с ХСН:**

- симптомная гипотония;
- обострение ХСН, требующее усиления мочегонной терапии;
- брадикардия и развитие атриовентрикулярных блокад.

Если первые два осложнения встречаются, как правило, в первые дни лечения, при применении начальных дозировок БАБ, то развитие атриовентрикулярной блокады может происходить и в отдаленном периоде терапии, после увеличения дозы БАБ, что требует периодического контроля за ЭКГ.

5.4.4.2. Выбор препарата

Первый практический вопрос, возникающий сразу, какой БАБ предпочесть для лечения ХСН? Однозначного ответа на этот вопрос нет. По крайней мере эффект трех препаратов **карведилола (дилатренда), бисопролола (конкора) и метопролола (форма с медленным высвобождением препарата - беталок ЗОК)** подтвержден в клинических исследованиях. В качестве дополнения мы приводим в специальной табл. 10 свойства неселективного БАБ со свойствами антиаритмика III класса **соталола (соталекс)**. Этот препарат с успехом применяли у больных, перенесших ОИМ, часть из которых имели

декомпенсацию сердечной деятельности. В ряде клинических ситуаций соталол может быть препаратом выбора.

Существуют две основные характеристики БАБ, которые во многом определяют их свойства. Первая из них - это кардиоселективность, о чем мы уже говорили и что более известно. Вторая - это растворимость в жирах или липофильность, которая определяет важные фармакокинетические свойства БАБ и о которой, к сожалению, врачам известно мало. Третьей важной характеристикой может быть наличие внутренней симпатомиметической активности, но в отношении БАБ, применяющихся в лечении ХСН, эта характеристика не имеет значения. Ни один из четырех рассматриваемых препаратов этим свойством не обладает. Есть, конечно, и другие характеристики, определяющие особенности разных БАБ, но они имеют меньшее значение.

Преимуществами селективных БАБ (из рассматриваемых нами препаратов это бисопролол = конкор и метопролол = беталок ЗОК) являются их безопасность и меньший риск развития внесердечных (например, легочных) осложнений. Например, курящему пациенту или больному с сопутствующим нарушением углеводного обмена, проявлениями облитерирующего атеросклероза нижних конечностей наиболее оправдано назначить бисопролол, который максимально избирательно блокирует β_1 - рецепторы. Хотя, как мы говорили выше, более высокая степень безопасности не коррелирует с эффективностью лечения БАБ, особенно при ХСН. Например, в специальных исследованиях группы M.Bristow было показано, что после назначения кардиоселективного БАБ метопролола плотность бета-рецепторов возрастала на 46%, что в условиях хронической гиперактивации САС реализовалось еще большей стимуляцией АЦ-системы. При использовании же карведилола этого не происходило и БАБ не оказывал <рикошетного> негативного действия.

Различия между преимущественно липо- и гидрофильными препаратами также принципиальны и очень важны. Схематично это представлено на рис. 55. Как видно, жирорастворимые препараты (классический представитель - метопролол и близок к нему карведилол) при попадании в организм метаболизируют в печени (эффект первого прохождения), за счет чего их эффект сильно варьирует от больного к больному (из-за разной активности метаболических процессов и функции печени). Они хорошо связываются с белками, проходят в органы и ткани, что определяет их важное органопротекторное действие. Этим объясняется их способность надежно блокировать процессы ремоделирования сердца. С другой стороны, они легко преодолевают гематоэнцефалический барьер, что определяет наличие типичных побочных реакций со стороны ЦНС (заторможенность, депрессия, рассеивание внимания). Липофильные БАБ выводятся из организма через желудочно-кишечный тракт, преимущественно в виде метаболитов.

Гидрофильные бета-блокаторы (один из наиболее ярких представителей соталол, а также популярный в России, но малоэффективный в лечении ХСН атенолол) не метаболизируют в печени, не связываются с белками и выводятся из организма в неизменном виде почками. Эти препараты хуже проникают в ткани и имеют меньший органопротекторный эффект в сравнении с жирорастворимыми препаратами, но, с другой стороны, вызывают меньшее число центральных побочных реакций. Эти препараты имеют относительно длительный период полувыведения из организма.

Бисопролол занимает промежуточное положение, удачно сочетая все плюсы жирорастворимых (высокая эффективность на органном и тканевом уровнях) и водорастворимых (длинный период полувыведения, невысокое количество побочных явлений) БАБ. Кроме того, два пути выведения из организма можно также отнести к плюсам, так как препарат можно без опаски назначать при нарушении функции как печени, так и почек.

Таким образом, метопролол, бисопролол и карведилол хорошо проникают в органы и ткани организма, что определяет их длительный эффект на процессы ремоделирования

сердца. К сожалению, этих преимуществ лишен атенолол, эффективность которого в лечении ХСН не подтверждена. С другой стороны, **положительные свойства метопролола в лечении ХСН доказаны лишь для формы с медленным высвобождением, а результаты применения короткодействующего метопролола неоднозначны.**

Карведилол в глазах многих кардиологов имеет преимущества перед другими БАБ благодаря целому комплексу дополнительных свойств. Основное из них - это блокада α_1 -рецепторов, сопровождающаяся системной вазодилатацией. Во-первых, при ХСН это выгодно с гемодинамической точки зрения (снижение посленагрузки и облегчение опорожнения ЛЖ). Во-вторых, позволяет рекомендовать карведилол в трудных клинических ситуациях, например, при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей, высокой АГ.

Важную роль могут играть также антипролиферативные и антиоксидантные эффекты, необходимость в которых у декомпенсированных больных увеличена. Антипролиферативная активность карведилола может дополнительно блокировать гипертрофию и ремоделирование КМЦ, а антиоксидантные свойства способны замедлить развитие оксидативного стресса (см. рис. 52 на стр. 145). Поэтому карведилолу присуща и дополнительная (в сравнении с <обычными> вазодилататорами) антиишемическая и антиаритмическая активность. Не исключено, что уникальные свойства этого препарата могут определить его особое место в лечении больных именно с ХСН.

С другой стороны, за счет все той же вазодилатации карведилол максимально опасен в плане снижения АД, поэтому его трудно рекомендовать пациентам с ХСН и гипотонией. Кроме того, как следует из итогов исследования COPERNICUS, карведилол эффективен у больных с самой тяжелой ХСН IV ФК.

Интерес представляет и сравнительное исследование неселективного БАБ карведилола и селективного метопролола (протокол СОМЕТ). Результаты наших исследований, в частности, показали, что неселективный БАБ соталол достоверно превосходил по клинической и гемодинамической эффективности кардиоселективный препарат атенолол. Так что, несмотря на большое количество обследованных пациентов с ХСН, сегодня однозначно ответить на вопрос о преимуществах какого-то одного БАБ невозможно.

Традиционно в США большее предпочтение отдается карведилолу, в Европе - бисопрололу и метопрололу.

В случаях выраженной ХСН при наличии опасных желудочковых нарушений ритма сердца может быть использован неселективный БАБ **соталол** (d,l- соталол), обладающий одновременно свойствами антиаритмика III класса. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Однако необходимо помнить, что как любой активный антиаритмик III класса соталол обладает проаритмическими свойствами и может провоцировать развитие желудочковой тахикардии с меняющейся проводимостью (до 4% больных).

5.4.4.3. Фармакоэкономика БАБ при ХСН

В заключение мы хотели бы коснуться нелегкого, но тем не менее очень важного вопроса о фармакоэкономике БАБ при ХСН. Как мы уже говорили в главе, посвященной ИАПФ, существуют два наиболее простых и понятных метода фармакоэкономического анализа:

- расчет стоимости спасения одной жизни пациента;
- расчет разницы дополнительных затрат на лечение (это может быть стоимость лекарств, дополнительных процедур, анализов и т.д.) и экономии от предотвращенных госпитализаций, вызовов службы скорой помощи и т.п.

По результатам исследования CIBIS II на 1000 леченных больных было спасено 50 жизней, или 20 пациентов необходимо было пролечить, чтобы спасти одну жизнь. Учитывая, что длительность протокола составила 1,3 года, а средняя стоимость одной

упаковки бисопролола (конкора) в аптеках Москвы летом 2000 г. составляла 153 руб., легко подсчитать, что стоимость дополнительного лечения для <спасения одной жизни> по итогам этого исследования составила 47 736 руб. Кроме того, бисопролол (конкор) предотвратил 60 госпитализаций на 1000 леченных пациентов. По ценам НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова в расчете на 20 больных, которых необходимо пролечить для спасения одной жизни, экономия составила 21 600 руб. Таким образом, истинные затраты на <спасение одной жизни> больного с ХСН при лечении бисопрололом (конкором) ИАПФ в московских ценах на лето 2000 г. составляет 26 136 руб., или 933 долл. США. Это очень близко к показателям, рассчитанным для ИАПФ в Великобритании, и меньше, чем рассчитано для каптоприла по ценам Москвы (см. раздел 5.1.6). Подобная разница отражает способность БАБ <спасть> больше жизней больных с ХСН в сравнении с ИАПФ. Но следует помнить, что БАБ рекомендованы к использованию лишь дополнительно к ИАПФ, так что общая стоимость лечения при этом все равно возрастает. При применении других современных БАБ стоимость, которую требуется заплатить за <спасение> одной жизни больного с ХСН, в ценовых условиях Москвы летом 2000 г. составляет 71 344 руб. (~ 2548 долл. США) для метопролола (беталок ЗОК), по итогам исследования MERIT HF, и 87 612 руб. (~ 3129 долл. США) для карведилола (дилатренд), по итогам исследования USCP.

При оценке экономической обоснованности лечения бисопрололом (конкором) больных с ХСН можно обратиться к суммарной базе данных исследований CIBIS I и CIBIS II. В группах лечения бисопрололом на каждого пациента в течение 1 года приходилось 0,310 госпитализации, в группах плацебо этот показатель составлял 0,396. Экономия в расчете на 1 больного составляет 1892 руб. в год (по ценам госпитализации для коммерческих больных в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава РФ). Траты на лечение 1 больного в течение года составляют 1836 руб. Как видно, эти цифры практически равны, т.е. экономия от предотвращенных госпитализаций равна дополнительным тратам на приобретение бисопролола (конкора). В итоге экономится 4,7 руб. в расчете на 1 пациента в месяц. Конечно, расчеты, сделанные в Германии и Франции, где стоимость медицинских услуг и особенно оплаты труда медработников гораздо выше, чем в России, показали, что лечение бисопрололом больных с ХСН выгодно с экономической точки зрения. Для нас же **главное, что лечение бисопрололом (конкором) пациентов с ХСН незатратно и позволяет спасти жизнь декомпенсированным больным.**

К сожалению, сделать аналогичные расчеты с другими БАБ достаточно сложно, так как стоимость этих препаратов все еще не сравнима со стоимостью медицинского обслуживания в России.

5.4.4.4. Тактика лечения

Необходимо помнить, что БАБ - лишь часть комплексной терапии ХСН. Требования сегодняшнего дня рекомендуют назначение этой группы препаратов только дополнительно к ИАПФ и мочегонным. Однако, учитывая возможные сложности и побочные реакции терапии, о которых говорилось в предыдущем разделе, необходимо придерживаться строгих правил, позволяющих минимизировать риск осложнений.

Во-первых, **необходимо оптимально подготовить больного к началу лечения БАБ:**

- пациент должен находиться на стабильной дозе ИАПФ, не вызывающей снижения систолического АД ниже 85 - 90 мм рт.ст.;
- до назначения БАБ необходимо провести активную диуретическую терапию и достичь относительной стабильности состояния;
- необходимо критически пересмотреть терапию и по возможности отменить все дополнительные препараты, снижающие АД, прежде всего вазодилататоры (нитраты);
- при гипотонии возможно включение в комплекс терапии стероидных гормонов;
- целесообразно провести исследование функции внешнего дыхания или хотя бы

выслушать пациента на форсированном выдохе. Особенно важно это у курящих больных. Для этого необходимо просить пациента откашляться и в положении стоя дышать открытым ртом в режиме: глубокий вдох - максимально быстрый выдох. Резкое удлинение фазы выдоха, наличие большого количества сухих и свистящих хрипов может быть относительным противопоказанием к назначению БАБ. В таком случае при необходимости применения БАБ лучше склониться к назначению наиболее кардиоселективного препарата бисопролола.

Во-вторых, **необходимо крайне аккуратно начинать лечение БАБ:**

- стартовая доза препаратов должна быть очень низкой - 1/8 средней терапевтической дозы 3,125 мг для карведилола; 1,25 мг для бисопролола; 12,5 мг для метопролола. В Швеции даже практиковалось применение 5 мг метопролола для начала терапии ХСН. *Здесь уместен принцип: чем меньше, тем лучше;*

- в первые дни лечения целесообразно назначать БАБ одновременно с ИАПФ и мочегонными (с перерывом 2-3 ч), что уменьшает риск снижения АД. В этот же период при снижении АД можно попробовать дополнительное применение кордиамина;

- после назначения первой дозы БАБ целесообразно наблюдать больного с ХСН в течение 2-3 ч с возможностью придать в случае необходимости больному горизонтальное положение;

- в первые дни лечения необходим тщательный контроль величины диуреза и динамики массы тела больного. При необходимости можно откорректировать дозу мочегонных;

- увеличение дозировок БАБ должно производиться очень медленно, гораздо медленнее, чем для ИАПФ. Принцип - удвоение дозировок не ранее чем 1 раз в 2 нед при полностью стабильном состоянии больного, отсутствии угрожающей гипотонии и брадикардии. Такая тактика позволяет постепенно и с минимальным риском осложнений увеличить дозу БАБ до оптимальной. К примеру, в исследовании CIBIS II период титрования бисопролола составлял 6 мес, что позволило увеличить дозу препарата с 1,25 мг до 10 мг в сутки при минимуме побочных реакций. Поскольку это очень важный практический вопрос, на рис. 56 мы приводим номограмму оптимального (при отсутствии осложнений и гипотонии) и медленного титрования **бисопролола (конкора, начиная с 1,25 мг)** от начальной дозы до оптимальной. Аналогично, используя эти кривые в качестве руководства к действию, можно проводить титрование **метопролола (беталок ЗОК начиная с 12,5 мг)** и **карведилола (дилатренд начиная с 3,125 мг дважды в день);**

- "целевые" дозы для карведилола (дилатренда) 25 мг дважды в сутки, бисопролола (конкора) 5 мг (максимум 10 мг в сутки) однократно, для метопролола медленного высвобождения 100 мг (максимально до 200 мг) однократно в сутки;

- следует помнить, что указанные <целевые> дозы не догма и если нет возможности их достичь, больной может и должен получать максимально переносимую дозу.

Соблюдение перечисленных принципов и приемов вкупе с тщательным наблюдением за больными в первые 2-4 нед лечения, как правило, позволяет безопасно назначать БАБ большинству пациентов с ХСН.

5.4.5. Заключение по БАБ



В конце 90-х годов БАБ стали основными средствами лечения ХСН. В течение многих лет главным препятствием на пути их применения в лечении декомпенсации оставалось наличие отрицательного инотропного действия. Однако многочисленные исследования доказали, что при длительном применении БАБ не только не снижают, но и повышают ФВ ЛЖ. А другие их положительные свойства - снижение ЧСС, уменьшение аритмий, "защита" КМЦ, уменьшение энергетических затрат сердечной

мышцы, улучшение диастолического наполнения ЛЖ - определили их высокую эффективность в лечении ХСН. Доказано, что по крайней мере три БАБ способны продлевать жизнь больным с ХСН. Первым был некардиоселективный БАБ с дополнительным альфа-блокирующим, вазодилатирующим, антиоксидантным и антипролиферативным действием карведилол (дилатренд). За ним последовали кардиоселективные препараты бисопролол (конкор) и метопролол (беталок).

Основные принципы лечения БАБ больных с ХСН:

- препараты применяются только "сверху" (дополнительно) к ИАПФ;*
- начало терапии с 1/8 средней терапевтической дозы (для карведилола 3,125 мг, для бисопролола 1,25 мг, для метопролола 12,5 мг);*
- медленное повышение дозировок (удвоение доз не чаще чем через 2 нед);*
- опасность гипотонии требует особого контроля в первые 2 нед лечения;*
- в эти же сроки (первые 2 нед терапии) возможны задержка жидкости и прогрессирование симптомов ХСН, что может потребовать коррекции доз мочегонных;*
- при длительном лечении достигаются оптимальные суточные дозы БАБ (для карведилола 25 мг дважды в день, для бисопролола до 10 мг в сутки и для метопролола до 150 мг в сутки);*
- в остальном необходимо опасаться обычных побочных реакций, свойственных этой группе препаратов.*

В завершение проведем короткий анализ, касающийся реальной ситуации с использованием БАБ в комплексном лечении ХСН российскими докторами. Как всегда, базой данных служат итоги Российской части первого этапа исследования IMPROVEMENT HF, закончившегося в конце 1999 г. Эти итоги весьма приятные. Относительно новый метод лечения ХСН приобретает все больше сторонников. Так, предполагали использовать БАБ почти у всех декомпенсированных пациентов 16,3% сельских и 18,4% городских терапевтов. При более мягкой постановке вопроса выяснилось, что 53% терапевтов, работающих в сельской местности, и 73,5% горожан предполагают частое назначение БАБ больным с ХСН. Реальная практика зафиксировала, что 38,2% пациентов были назначены БАБ, причем в 27,3% случаев в сочетании с ИАПФ. Инициатива в назначении БАБ принадлежала почти в 60% случаев кардиологам. Сами терапевты начинали это лечение больным с ХСН в 36% случаев, однако в дальнейшем у 60,6% больных с ХСН контроль за проводимой терапией осуществляли именно терапевты. По частоте применения БАБ у больных с ХСН российские терапевты заняли одну из ведущих позиций в Европе, значительно уступая лишь докторам из Великобритании и Швеции. Однако и имеющиеся цифры радуют, так как буквально несколько лет назад БАБ и ХСН в сознании многих врачей были антонимами.

5.5 Антагонисты альдостерона при ХСН (альдактон)

5.5.1. Механизм действия при ХСН

Альдактон, на сегодняшний день единственный конкурентный антагонист АД, доступный в широкой клинической практике. Механизм действия альдактона - это оккупация рецепторов, на которые должен действовать АД. Возвращаясь к схеме на рис. 24 на стр. 62, можно сказать, что альдактон - один из нейрогормональных модуляторов, блокирующих активность РААС (обозначено цифрой 3).

Естественно, клинические свойства альдактона могут объясняться, исходя из локализации рецепторов к АДД и тех эффектов этого гормона, которые удается подавить.

В 60-е годы считалось, что рецепторы, на которые действует АДД, располагаются в дистальных канальцах почек (см. рис. 31 на стр. 87). АДД, активируя рецепторы, усиливал ионообмен, происходящий в дистальных канальцах (показано цифрой 5). В итоге усиливалась реабсорбция ионов натрия и частично водорода в обмен на ионы калия и магния, выводившиеся из организма. Подобное действие сопровождалось, с одной стороны, задержкой жидкости в организме и усилением отеков, а с другой - потерей калия и магния, что могло вызывать или усугублять желудочковые нарушения ритма сердца.

Гораздо позже, уже в 80-е годы, было доказано наличие АДД рецепторов в миокарде и в эндотелии сосудов. Хроническая активация миокардиальных рецепторов сопровождается развитием фиброза и ремоделирования ЛЖ, что заканчивается прогрессирующим снижением пропульсивной способности сердца (см. подробнее раздел 2.2.3 и рис. 5 и 6). Активация же эндотелиальных рецепторов к АДД и повышенное влияние на них этого гормона ведет к ремоделированию сосудов, что также характерно для декомпенсированных больных. В итоге повышенный уровень АДД у больных с ХСН имеет много негативных эффектов. В 1990 г. было впервые продемонстрировано, что высокий уровень АДД ассоциирован с негативным прогнозом больных с ХСН. Схема негативного влияния повышенного уровня АДД на прогноз больных с ХСН представлена на рис. 57. Как следует из рисунка, от блокады повышенного уровня АДД можно ожидать многочисленных эффектов. Именно под этим углом зрения и рассматривается сегодня применение антагонистов АДД (альдактона) в лечении ХСН.

5.5.2 Альдактон как калийсберегающий диуретик

С конца 60-х годов альдактон использовался в клинической практике как калийсберегающий диуретик. Собственно мочегонное действие альдактона не очень сильное, так как в дистальных канальцах реабсорбируется малое количество натрия. Однако по правилу "загрузки" более дистальных отделов нефрона при применении активных мочегонных (см. подробнее разделы 5.2.6 и 5.2.7) действие альдактона существенно усиливается при применении вместе с петлевыми и тиазидными мочегонными.

В этих случаях альдактон применяется в дозах 150 - 300 мг (6 - 12 таблеток), причем всю дозу лучше назначать утром, в крайнем случае в два приема в первой половине дня, когда уровень АДД в крови максимальный. Эффективность терапии контролируется по трем основным параметрам:

- включение альдактона в комплекс терапии вместе с активными диуретиками сопровождается увеличением диуреза в пределах 20%, что позволяет снизить дозы петлевых и (или) тиазидных диуретиков;
- показателем эффективности и успешности терапии альдактоном является исчезновение чувства жажды, сухости во рту и исчезновения специфического <печеночного запаха> изо рта, параллельно с положительным диурезом и снижением массы тела больного;
- концентрации калия и магния в плазме не должны снижаться, несмотря на активное применение мощных петлевых диуретиков.

Одним из самых <свежих> примеров успешного применения альдактона при лечении больных с критической декомпенсацией является история болезни пациента Р., находившегося в отделении сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова в момент написания этой главы. Это пациент с крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом, митральной регургитацией IV степени, легочной гипертензией и тяжелой недостаточностью, в основном по малому кругу кровообращения. Учитывая сопутствующую гипотонию (85/60 мм рт.ст.) и гипокалиемию (3,3 - 3,9 мэкв/л), лечение ИАПФ большими дозами диуретиков, нитратами было затруднено, хотя без этих

препаратов постоянно сохранялся риск развития отека легких. Для преодоления ситуации были назначены стероидные гормоны (5 дней преднизолон 240 мг внутривенно с переходом на 15 мг внутрь) и альдактон (7 дней 400 мг внутривенно капельно, а начиная с 5-го дня плюс 200 мг внутрь). Это позволило устранить гипокалиемию и несколько стабилизировать АД и как следствие перейти на применение адекватных доз активных диуретиков и ИАПФ. Назначение альдактона внутрь еще до прекращения его внутривенных инфузий связано с тем, что **после назначения альдактона внутрь его концентрация повышается к 3-му дню, после чего достигается и оптимальное действие препарата.** Об этом следует помнить при лечении пациентов с выраженной ХСН и упорной гипокалиемией. В сложных случаях, как показывает данное клиническое наблюдение, возможно эффективное парентеральное применение альдактона.

Таким образом, **сегодня не вызывают сомнения полезность и необходимость применения альдактона в высоких дозах в период обострения декомпенсации в комплексе с другими мочегонными средствами.** Однако вопрос о длительном применении альдактона, особенно на фоне ингибиторов АПФ, вызывает сомнения. Так, в этом случае могут проявляться побочные эффекты, основные из которых гиперкалиемия, азотемия и гинекомастия.

5.5.3. Альдактон как нейрогормональный модулятор

В 80-е годы после широкого внедрения в лечение ХСН ИАПФ идея применения антагонистов АЛД оказалась дискредитированной. Как видно из рисунка 24, ИАПФ (обозначено цифрой 1), которые блокируют образование А II, приводят и к опосредованному снижению синтеза АЛД. В такой ситуации применение антагонистов АЛД выглядит неочевидным. Как уже упоминалось выше, увеличивается риск развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек.

Это подтвердилось в исследовании CONSENSUS, в котором исследовалась эффективность ИАПФ эналаприла в сравнении с плацебо у больных с тяжелой ХСН. Из 127 больных, получавших лечение эналаприлом, у 24 (19%) отмечалась гиперкалиемия и у 51 (40%) - повышение уровня креатинина, хотя из-за этих осложнений ИАПФ был отменен лишь в 3 случаях. Тем не менее среди больных, имевших гиперкалиемию и азотемию, 23 получали альдактон. В группе же пациентов, получавших плацебо, гиперкалиемия встречалась в 3 раза реже (8 больных), а повышение креатинина - в 2,3 раза (22 больных), чем в группе эналаприла. Поэтому **в 80-е годы был сделан вывод, что совместное применение ИАПФ и альдактона опасно из-за развития гиперкалиемии и нарушения функции почек. Считалось, что применение ИАПФ достаточно для блокады активности АЛД и позволяет избегать гипокалиемию даже при активной диуретической терапии.**

Однако дальнейшие исследования поколебали эту точку зрения. Во-первых, как видно из рис. 24 на стр. 62, существуют АПФ-независимые пути образования А II в организме (химазы и другие ферменты). Эти пути не могут полностью контролироваться ИАПФ. Поэтому при длительном лечении ИАПФ перестают снижать концентрацию АЛД. Этот эффект получил название "феномен выскальзывания блокады АЛД ИАПФ". Впервые этот феномен был продемонстрирован нами еще в 1990 году. Как видно из рис. 58, длительное лечение каптоприлом сопровождается стабильной блокадой образования А II. В то же время содержание АЛД максимально снижается через 2 нед лечения, а затем начинает восстанавливаться и через год терапии уже практически не отличается от нормы.

Кроме того, при ХСН, особенно при длительном применении ИАПФ, включаются и другие механизмы, влияющие на синтез АЛД в организме, не связанные с А II, такие как эндотелин, антидиуретический гормон (АДГ), калий, магний, гистамин, кортикотропин и некоторые другие (рис. 59). Как видно, в норме синтез альдостерона регулируется ангиотензином II и блокируется системой натрийуретических пептидов. Как уже отмечалось, при ХСН баланс нейрогуморальных систем нарушается (см. рис. 4 на стр. 20)

и механизм ангиотензин-зависимого синтеза АДД намного превосходит блокирующее действие натрийуретических пептидов. Синтез альдостерона возрастает за счет основного механизма (А II), что показано на левой части рис. 59. При длительном применении ИАПФ блокируется синтез АДД, стимулируемый А II, но компенсаторно увеличивается роль вторичных стимуляторов АДД, таких как эндотелин (ЭТ), электролиты, вазопрессин, гистамин, кортикотропин и др. Таким образом, **несмотря на лечение ИАПФ, полностью контролировать синтез АДД при ХСН не удается. При этом логичным выглядит попытка не нарушения образования, а блокады эффектов АДД.**

5.5.4. Применение альдактона вместе с ИАПФ в лечении ХСН

Поэтому в 90-е годы были предприняты попытки посмотреть на альдактон под новым углом зрения. Возникла идея использовать малые дозы препарата (25 - 50 мг/сут) в комбинации с ИАПФ для более полной нейрогуморальной блокады при длительном лечении больных с ХСН. Предполагалось, что при нарушении влияния альдактона на рецепторы (см. рис. 57) альдактон поможет улучшить течение заболевания и прогноз пациентов с ХСН.

Для проверки этой гипотезы нашей группой было проведено 12-месячное контролируемое исследование по использованию 75 мг альдактона плюс к ИАПФ в лечении больных с ХСН (С.М.Челмакина). Результаты во многом подтвердили теоретические предпосылки. Применение альдактона позволяло блокировать процессы ремоделирования сердца. Конечно, систолический объем ЛЖ достоверно уменьшился на 38 см³ через 6 мес и на 36 см³ через 12 мес лечения в сравнении с группой контроля. Кроме этого, антагонист АДД положительно влиял на частоту и характер желудочковых нарушений ритма сердца. Медиана желудочковых экстрасистол (ЖЭ) снизилась со 101 до 21 (6 мес) и 15 (12 мес) за 1 ч. В группе контроля частота экстрасистол не изменилась. Частота пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) за сутки при лечении альдактоном имела тенденцию к снижению с 3,3 до 0,8 (6 мес) и 0,2 (12 мес). В группе контроля частота ЖТ за сутки, наоборот, имела тенденцию к росту с 1,4 до 5,3 к концу 12-месячного наблюдения. В итоге к концу года наблюдения проявились достоверные различия в частоте ЖТ при применении альдактона в сравнении с контролем. Эти результаты, подтвердившие множественность положительных эффектов альдактона при его сочетанном применении с ИАПФ у больных с ХСН, поддержали гипотезу о возможности улучшения прогноза больных с ХСН на фоне указанной комбинации препаратов.

Для проверки этой гипотезы было выполнено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (RALES). Более 1600 больных с выраженной ХСН III - IV ФК, находившихся на лечении ИАПФ, мочегонными и при необходимости сердечными гликозидами, получали дополнительно альдактон или плацебо. Блокатор АДД назначали в дозе 25 мг (1 таблетка) 1 раз в день утром при контроле над уровнем калия. При гиперкалиемии переходили на назначение 25 мг альдактона через день, а при недостаточном эффекте - на прием 25 мг альдактона 2 раза в день (утром и в обед). В итоге средняя доза альдактона оказалась близка к 1 таблетке в сутки (27 мг/сут). Средняя длительность наблюдения составила 2 года. Основные результаты исследования RALES полностью подтвердили теоретические предпосылки к возможным положительным эффектам альдактона при ХСН:

- Риск смерти достоверно снизился на 27%.
- Риск смерти от прогрессирования декомпенсации снизился достоверно на 28,4%.
- Риск внезапной (аритмической) смерти снизился также достоверно на 25,5%.
- Общее число госпитализаций снизилось на 17,7% (недостоверно) и госпитализаций в результате обострения ХСН - на 30,4%.

- При 3-летнем наблюдении уровень калия плазмы достоверно не изменялся, но эффективность альдактона сохранялась при исходном уровне калия выше и ниже медианы - 4,2 мэкв/л.

- Единственным побочным эффектом терапии, достоверно превосходящим по частоте группу плацебо, были андрогенные свойства альдактона, приведшие к развитию гинекомастии у 8,5% больных против 1,2% в контроле.

- В результате было убедительно доказано важное место альдактона в лечении ХСН даже в "эру ИАПФ". Подтвердились теоретические предпосылки о том, что полная блокада АДД при ХСН способствует одновременно как замедлению прогрессирования декомпенсации, так и развитию опасных для жизни желудочковых нарушений сердечного ритма.

Таким образом, можно говорить, что **длительное применение малых доз альдактона в лечении ХСН вместе с ИАПФ позволяет положительно влиять на выживаемость больных с ХСН и замедлять прогрессирование декомпенсации.**

опрос этот весьма важный, поскольку сегодня рекомендуются как бы два режима применения альдактона при ХСН. В случаях обострения декомпенсации препарат нужно применять в высоких дозах для достижения состояния компенсации. В этих случаях расчет делается на максимальное влияние на рецепторы к АДД, расположенные в дистальных канальцах и <почечное> действие альдактона. При переходе на длительное лечение больных с ХСН, получающих ИАПФ, альдактоном следует придерживаться режима применения малых доз. Идея заключается в длительной блокаде миокардиальных рецепторов к альдактому и <сердечных> эффектах альдактона, позволяющих блокировать процессы ремоделирования сердца. Грань между активной терапией высокими дозами альдактона и длительным поддерживающим лечением с применением малых доз весьма тонка, но нарушение этой границы недопустимо. Как показал анализ, проведенный сотрудницей нашей группы М.О.Даниелян, длительное применение высоких дозировок альдактона (в наших наблюдениях 131 мг/сут) не только не улучшает, но даже ухудшает прогноз пациентов с ХСН. Риск смерти при сочетании альдактона (131 мг/сут) с любой терапией ХСН, включавшей ИАПФ, составил 14% ($p=0,0294$). Причиной этого скорее всего могут быть гиперкалиемия и нарушение функции почек.

Практические рекомендации по применению альдактона на фоне ИАПФ в лечении ХСН можно свести к следующему:

- если больной находится в состоянии субкомпенсации, альдактон назначают длительно в дозе 25 мг (максимум 50 мг);
- если больной находится в состоянии декомпенсации, альдактон назначают в дозе 150 - 300 мг/сут;
- при достижении состояния субкомпенсации доза альдактона должна быть снижена до поддерживающей, равной 25 - 50 мг/сут;
- применение высоких доз альдактона более 4 - 6 нед чревато осложнениями.

5.5.5. Фармакоэкономика альдактона

Как мы обсуждали в предыдущих главах, фармакоэкономика новых методов лечения ХСН является одним из важнейших практических вопросов сегодняшнего дня.

Для альдактона, применяемого дополнительно к ИАПФ в лечении ХСН, основным источником информации являются результаты исследования RALES. Расчеты показали, что 2-летнее лечение больных с ХСН альдактоном в дозе 27 мг/сут позволяет предупредить 72 смерти и 264 госпитализации. При этом стоимость одной упаковки альдактона (20 таблеток по 25 мг), выпускаемого на заводе в Московской области, в российских аптеках не превышает 50 руб. На основании алгоритма, подробно изложенного в п. 5.1.6, можно рассчитать, что лечение альдактоном экономически выгодно и экономия составляет 163 руб/мес в расчете на 1 леченого больного. Это

наиболее экономический современный способ лечения ХСН. Правда, следует напомнить, что в данном случае речь идет о применении альдактона вместе с ИАПФ и общая цена лечения все равно будет достаточно высокой.

5.5.6. Заключение по антагонистам АД



Альдактон - конкурентный антагонист АД, оккупирующий рецепторы и не дающий проявиться эффектам этого гормона. Блокада влияния АД на рецепторы дистальных канальцев почек блокирует ионообмен калия на натрий, что сопровождается не очень выраженным диурезом и натрийурезом с одновременной задержкой калия в организме. Блокада воздействия на рецепторы сердечной мышцы сопровождается снижением развития фиброза и ремоделирования сердца. Блокада влияния АД на рецепторы эндотелия сопровождается гипотензивным и вазопротекторным (защитающим сосуды) действием.

При тяжелой декомпенсации и ухудшении течения ХСН альдактон может применяться в высоких (150 - 300 мг/сут) дозах в комплексе с другими диуретиками, в основном как калийсберегающее мочегонное средство. При длительном поддерживающем лечении совместно с ИАПФ альдактон используется в малых дозах (25-50 мг/сут) как нейрогормональный модулятор, улучшающий прогноз и уменьшающий смертность больных с ХСН. Во всех случаях альдактон назначается либо однократно утром, либо в два приема, но в первой половине дня.

Основными побочными эффектами может быть гиперкалиемия, требующая контроля, и андрогенные свойства препарата, вызывающие гинекомастию в 7-8% случаев.

Каково же отношение к использованию альдактона в терапии больных с ХСН, получающих ИАПФ, у практических врачей-терапевтов? К сожалению, внушенная на протяжении 80-х годов мысль об опасности такой комбинации продолжает доминировать в сознании врачей. По результатам исследования IMPROVEMENT стало ясно, что альдактон вообще используется редко (лишь 14,6% больных с ХСН). Правда, еще 9,2% больных получали другие калийсберегающие диуретики (триамтерен, входящий в состав триампура). Что касается комбинации ИАПФ с альдактоном, то она была использована только у 10,6% больных. И это при очевидной эффективности, безопасности, экономической эффективности такого лечения и относительно невысоких ценах на альдактон, выпускаемый в России. Это, наверное, самая неблагоприятная область в лечении ХСН в России. Хотя в прошлом применение альдактона в практике лечения ХСН было одним из популярных методов терапии декомпенсации. Остается надеяться на изменение ситуации к лучшему в ближайшее время.

Успехи применения альдактона в комплексном лечении ХСН возродили дискуссии об андрогенных свойствах препарата, приводящих к развитию гинекомастии. Поэтому в настоящее время проводятся интенсивные исследования с новым антагонистом АД каннереноном, полностью лишенным этих побочных реакций.

Таблица 12. Оптимальные комбинации основных средств лечения ХСН

Комбинация препаратов	Показания к назначению	Цель и реальные достижения
ИАПФ	ХСН I ФК, ремоделирование ЛЖ	Замедление прогрессирования ХСН
ИАПФ + БАБ	ХСН I (реже II ФК) без	То же

	гипергидратации (застоя)	
ИАПФ + диуретик	ХСН II ФК с начальной гипергидратацией	" "
ИАПФ+диуретик+ сердечные гликозиды	ХСН II ФК и выше с мерцательной аритмией	Лечение ХСН
ИАПФ+диуретик+БАБ	ХСН II ФК и выше с синусовым ритмом	То же
ИАПФ+диуретик+	Очень редко при III ФК	
альдактон	и отсутствии тахикардии	" "
ИАПФ+диуретик+СГ+ альдактон	ХСН III ФК и выше и противопоказания к БАБ	" "
ИАПФ+диуретик+ БАБ+альдактон	ХСН III ФК и выше и противопоказания к СГ	
ИАПФ+диуретик+СГ+БАБ	ХСН III - IV ФК (можно и при развернутом II ФК)	Лечение ХСН + замедление прогрессирования ХСН
Все (ИАПФ+диуретик+СГ + БАБ + альдактон)	То же + рефрактерный отечный синдром	То же

5.6. Сочетанное применение основных средств лечения ХСН

Конечно, знание особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и принципов применения основных групп препаратов для лечения ХСН необходимо любому врачу-терапевту и кардиологу. Каждое из основных средств лечения ХСН имеет собственные особенности по действию на клиническое состояние больных, качество жизни, заболеваемость, число обострений декомпенсации и смертность.

Идеальный препарат для лечения ХСН должен улучшать симптоматику (уменьшать одышку, сердцебиение, утомляемость, отеки и т.п.), **качество жизни** (мироощущения пациентов), **уменьшать заболеваемость** (число госпитализаций) и **улучшать прогноз** (выживаемость) **пациентов с ХСН.**

Из табл. 11 видно, что только ИАПФ положительно влияют на все основные показатели здоровья и благополучия больных с ХСН. Это происходит благодаря способности ИАПФ нормализовать нейрогормональный баланс организма.

Диуретики, приводя к дегидратации, обеспечивают клиническое улучшение состояния и снижение обострений ХСН. Однако мочегонные препараты могут негативно менять качество жизни (сам обильный диурез и его осложнения), а их влияние на прогноз неизвестно. Хотя если выделить альдактон из группы диуретиков, то его эффекты также приближаются к идеалу. Однако в данном случае имеет место комбинация диуретических и нейромодуляторных эффектов альдактона. Т.е. альдактон одновременно близок и к мочегонным, и к ИАПФ.

Ситуация проиллюстрирована на рис. 60. Как хорошо известно, при применении диуретиков происходит избыточное выделение натрия и воды из организма. В ответ снижается концентрация натрия в нефроне и происходит реактивная стимуляция синтеза ренина, после чего запускается весь каскад РААС. Это получило название <рикошетного> эффекта и ослабляет действие диуретиков. Это те самые сброшенные мешки с телеги, за которыми придется возвращаться (см. рис. 16 на стр. 53). На рис. 60 слева показаны <альдостероновые> эффекты, сопровождающие применение активных мочегонных и обильный диурез. В надпочечниках активируется синтез АДД, что приводит к повышенной реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах. Справа <ангиотензиновые> эффекты, приводящие к констрикции мезангиальных клеток и спазмированию артериол проксимальных канальцев. Это сопровождается снижением

фильтрации и активацией Na^+ , H^+ -обмена в проксимальных канальцах. В итоге также усиливается постдиуретическая реабсорбция натрия и воды в организме. Кроме того, констрикция отводящих артериол клубочков сопровождается ростом внутривенного давления и продолжает стимулировать усиленный синтез ренина. Из представленной на рис. 60 схемы очевидно, что ИАПФ и альдактон могут блокировать негативные реакции мочегонных препаратов. Поэтому ИАПФ и альдактон имеют преимущества перед диуретиками, прежде всего по переносимости (качество жизни). Поэтому практический врач должен еще раз сделать вывод: во избежание негативных реакций активные диуретики у больных с ХСН следует использовать только вместе с ИАПФ и/или альдактоном.

Сердечные гликозиды улучшают клиническое течение ХСН и переносимость нагрузок, уменьшают число госпитализаций, но не влияют ни на качество жизни, ни на прогноз.

БАБ, наоборот, могут не приводить к клиническому улучшению и изменениям качества жизни (по крайней мере в первые недели лечения), но существенно снижают заболеваемость и смертность. Эти препараты так же, как ИАПФ и альдактон, могут быть отнесены к группе нейрогормональных модуляторов.

Характерно, что лишь препараты, нормализующие нейрогормональный баланс организма, улучшают прогноз больных с ХСН. И даже в механизме действия сердечных гликозидов нейромодуляторным свойствам придается немалое значение. Иными словами, кроме диуретиков, сегодня все основные средства лечения ХСН в той или иной степени модулируют нейрогуморальный контроль функционирования организма.

Однако в практической жизни терапия ХСН - это сочетанное применение различных препаратов, прежде всего основных, эффект которых доказан для ХСН.

Теоретически это может быть монотерапия, а также двойная, тройная, четвертная комбинация, а с конца 90-х годов, когда альдактон выделен в самостоятельный класс, и пятерная терапия. Попробуем определить границы и показания к каждой из таких комбинаций.

Монотерапия в лечении ХСН применяется редко. ИАПФ могут быть использованы в качестве монотерапии лишь у пациентов с начальной стадией ХСН (I стадия по В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско или I ФК по Нью - Йоркской классификации), синусовым ритмом, при ЧСС не выше 76 - 80 в 1 мин.

Сердечные гликозиды, мочегонные, БАБ или альдактон в качестве монотерапии ХСН не применяются.

Двойная терапия была крайне популярна в 50 - 60-е годы. Комбинация сердечных гликозидов и мочегонных была "золотым стандартом" тех давно минувших дней. Но тогда не было разумной альтернативы этому виду терапии. БАБ только появились в клинике и для лечения ХСН не применялись, а ИАПФ еще не были синтезированы. Правда, к концу 60-х годов в качестве мочегонных уже применяли сочетание активных диуретиков с альдактоном (комбинация представляла собой сердечный гликозид + диуретик + альдактон). С современных позиций, это являлось сочетанием трех основных препаратов для лечения. Использование же этой комбинации сегодня не оправдано.

В настоящее время более приемлема **комбинация ИАПФ + диуретик**. Эта схема лечения оптимально подходит для пациентов с II - III ФК ХСН, синусовым ритмом или мерцательной аритмией с умеренной частотой сокращения желудочков сердца (не более 80 в 1 мин).

Сердечные гликозиды и БАБ в качестве второго (плюс к ИАПФ) препарата для лечения ХСН применяются редко. Обычно **сочетание ИАПФ + БАБ** может быть эффективно у больных с легкой степенью ХСН, без застойных явлений, но при наличии дилатации сердца и синусовой тахикардии (например, у пациентов с начальными проявлениями ДКМП).

Тройная терапия, к примеру, **гликозид + диуретик + ИАПФ** - стала "золотым"

стандартом 80-х годов. Действительно, такая схема лечения подходит большинству пациентов с ХСН. Исключение составляют больные с синусовым ритмом, особенно с тахикардией, когда применение дигоксина выглядит неоправданным и рискованным из-за опасности развития аритмий и других побочных реакций.

При синусовом ритме более оправдана другая **тройная комбинация, в которой вместо гликозида к ИАПФ и мочегонному добавляется БАБ.**

Четвертная терапия - становится "золотым стандартом" 90-х годов и может применяться у самых тяжелых больных с декомпенсацией. Сочетание ИАПФ с диуретиками, сердечными гликозидами и БАБ - это наиболее подходящий способ лечения ХСН.

Реальные результаты такого лечения представлены на основании ретроспективного анализа 20-летнего периода лечения больных с ХСН в отделении ХСН НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава РФ, проведенного в разные годы В.В.Герасимовой и М.О. Даниелян (рис. 61). 429 пациентов с выраженной ХСН, каждый из которых получал диуретики, были разделены на три группы, в зависимости от того, какие препараты были добавлены к мочегонным. В 1-ю группу вошли больные, не получавшие ни ИАПФ, ни БАБ (лишь сердечные гликозиды), во 2-ю включены пациенты, лечившиеся дополнительно ИАПФ, и в 3-ю - и ИАПФ, и БАБ. Как видно, ИАПФ достоверно улучшают прогноз и на 23% ($p=0,03$) снижают риск смерти пациентов с тяжелой ХСН при длительном наблюдении. Однако добавление к терапии БАБ позволяет сделать еще <большой шаг вперед>. Улучшение прогноза и снижение риска смерти по сравнению со 2-й группой составляют дополнительные 40%.

Как мы уже говорили, сегодня рекомендуется включение в комплекс лечения пациентов с ХСН еще и альдактона, что увеличивает число препаратов, применяемых в лечении ХСН до пяти.

На рис. 62 представлено сравнение разных типов лечения по влиянию на продолжительность жизни больных с ХСН. Этот анализ был проведен при ретроспективном изучении судьбы 464 больных, лечившихся в отделе сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава РФ с диагнозом ХСН II Б стадии (II - IV ФК).

Как видно, средняя продолжительность жизни при двойной терапии гликозидами и диуретиками ("золотой стандарт" 60-х) составила 20,5 мес.

При присоединении к гликозидам и мочегонным вазодилататорам ("золотой стандарт" 70-х) продолжительность жизни недостоверно возросла до 24 мес.

Тройная терапия ИАПФ + гликозид + диуретик ("золотой стандарт" 80-х) позволяла продлить жизнь до 31,9 мес, или в полтора раза в сравнении с двойной терапией.

И, наконец, "золотым стандартом" 90-х годов стала комбинация четырех препаратов - ИАПФ + диуретик + БАБ + гликозид. Как видно из рисунка, такое лечение позволяет максимально продлить жизнь больным с тяжелой ХСН, в среднем до 36 мес.

В табл. 12 приведены комбинации основных средств лечения ХСН, показания к их применению и достигаемые результаты.

Представленные цифры убедительно подтверждают тезис о том, что современная терапия ХСН - это активный процесс, предполагающий использование всех основных групп препаратов, применяемых для лечения декомпенсации. Однако основой лечения во всех случаях являются ИАПФ, которые по показаниям дополняются другими препаратами. Жирным шрифтом выделены наиболее современные и рекомендуемые комбинации лечения больных с клинически выраженной ХСН.

Раздел 6. Характеристика дополнительных препаратов, применяемых для лечения ХСН

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев

6.1. Общая характеристика

К этой группе лекарственных средств относятся препараты, которые специально исследовались в крупных контролируемых протоколах для решения вопроса об их влиянии не только на клинику, но и на заболеваемость и прогноз пациентов с ХСН. Пока БАБ не стали основными средствами лечения ХСН, 90-е годы были временем поиска “четвертого” препарата (плюс к ИАПФ, мочегонным и гликозидам) для лечения ХСН. И на это место кроме БАБ претендовали препараты разных групп - антагонисты рецепторов к АД, АРА II, блокаторы медленных кальциевых каналов, антиаритмики и некоторые другие. Жизнь постоянно вносит коррективы в эту группу лекарств. Если их эффективность и безопасность будет доказана, они смогут войти в число основных средств лечения декомпенсации. Такой путь проделали за последние пять лет БАБ и антагонисты АД. Если, наоборот, надежды не подтвердятся результатами новых контролируемых исследований, часть лекарств перейдет в разряд вспомогательных, как это случилось с кальциевыми антагонистами группы дигидроперицинов (см. раздел 7.1.8).

Эта группа постоянно пополняется за счет новых препаратов, успешно проходящих третью фазу клинических испытаний, как это произошло в последние годы с новым классом препаратов, получивших название ингибиторов вазопептидаз.

Однако, несмотря на многообещающие результаты, окончательная точка в определении места лекарств, которые мы относим к группе дополнительных, в лечении ХСН пока не поставлена.

6.2. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II

6.2.1. Ускользание нейрогормональных эффектов ИАПФ. Разные типы рецепторов к А II

Мы много говорили о роли дисбаланса нейрогормональных систем в развитии и прогрессировании ХСН. Безусловно, одной из основных нейрогормональных систем, оказывающих негативное влияние на течение заболевания и поражение органов мишеней, является РААС. Главным же эффектором этой системы при ХСН является А II (рис. 63).

Таблица 13. Характеристика больных, включенных в исследование ELITE II

Показатель	Лосартан (n=1578)	Каптоприл (n=1574)
Возраст, лет	71,4	71,5
Мужчины / Женщины	70 / 30	69 / 31
ИБС	80%	79%
ФК ХСН (II / III / IV)	49 / 45 / 6	49 / 45 / 6
ФВ	31,1	31,1

ИАПФ (до ELITE II)	23,0%	23,5%
Гликозиды	49,3%	49,8%
Диуретики	77,2%	77,8%
БАБ	24,3%	23,3%
Аспирин	59,1%	58,7%

Как видно из рис. 63, избыточное действие А II на рецепторы первого типа (AP1) вызывает негативные изменения во многих органах и системах, провоцируя развитие необратимых изменений органов-мишеней. При этом происходит прогрессирование АГ, ХСН, повышается опасность развития ОИМ, инсульта, почечной недостаточности и возрастает риск смерти пациентов. При этом очевидно, что все основные эффекты А II, связанные с вазоконстрикцией, антидиурезом и пролиферацией клеток (ремоделированием органов-мишеней) опосредуются через AP1. На рис. 63 представлены два типа воздействия на А II. Блокада образования А II с помощью ИАПФ не затрагивает не АПФ-зависимых путей (химазы и др.) и является неполной (см. рис. 24). Кроме того, неселективно ослабляется действие А II на все типы рецепторов. В том числе уменьшается влияние А II на рецепторы второго типа (AP2), через которые, возможно, реализуются защитные антипролиферативные и вазодилатирующие свойства А II, позволяющие надеяться на блокаду патологического ремоделирования органов-мишеней.

Вообще сегодня выделяется и несколько других типов рецепторов к А II, роль которых не до конца выяснена. Наиболее обоснованным выглядит предположение, что через рецепторы четвертого типа (AP4) осуществляется влияние некоторых продуктов распада А II (ангиотензина 3-8) на процессы тромбообразования. Это лишь подтверждает множественность физиологических эффектов А II в организме.

Исследования второй половины 90-х годов показали, что влияние ИАПФ на нейрогормоны может ослабевать при их длительном применении. Постепенно восстанавливается синтез АД (см. рис. 58) и ангиотензина. В исследованиях нашей группы было показано, что базальный уровень А II в состоянии покоя достоверно снижался почти на треть (с 46 до 32 пг/мл). Однако процент прироста А II в ответ на пробу с физической нагрузкой практически не менялся: 53% до и 48% после лечения ИАПФ (В.Ю.Марева и соавт., 1999).

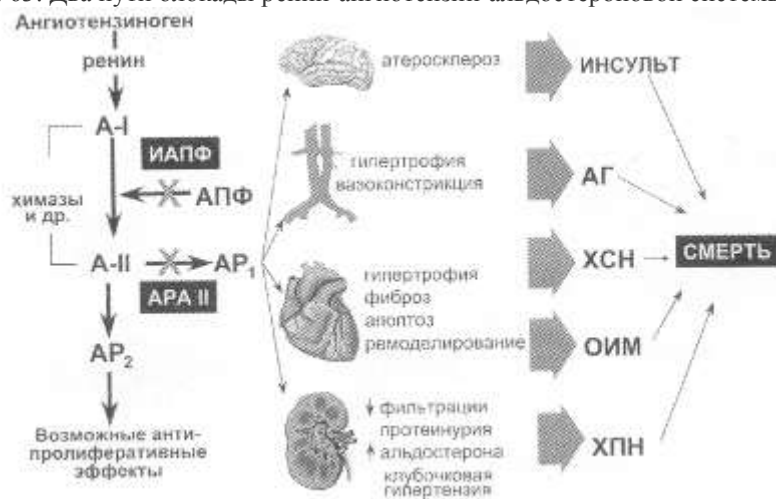
Таблица 14. Результаты применения ИАПФ, АРА и их комбинаций в лечении ХСН (исследование RESOLVD, 43 нед лечения)

Показатель	КАНДЕСАРТАН	ЭНАЛАПРИЛ	КОМБИНАЦИЯ
D ФВ, %	+ 1,5	+ 1, 5	+ 2,5
D КДОИ, мл/м ²	+ 27	+23	+8*
D КСОИ, мл/м ²	+18	+14	+1*
D МНП, ммоль/л	- 4,4	-4,0	- 5,8*
D Альдо, пг/мл	+0,7	-0,8	- 23,2* (#)
Смертность, %	3,7	6,1	8,7
Госпитализации,%	13,1	7,3	9,3

Примечание. КДОИ - индекс диастолического объема ЛЖ; КСОИ - индекс систолического объема ЛЖ; МНП - мозговой натрийуретический пептид; альдо- содержание альдостерона в плазме крови; * - достоверность отличий комбинации от каждого вида терапии; (#) - изменения содержания альдостерона на 17-й неделе, так как на 43-й разница исчезала.

Более того, работы сразу нескольких групп исследователей позволили раскрыть особенности функционирования РААС в различных клинических ситуациях (T.Unger, 1997; V.Dzau, 1998). В норме около 75% А II образуется не АПФ-зависимым путем при помощи химазы и некоторых других ферментов. Однако при ХСН ведущая роль принадлежит АПФ, относящемуся к группе ферментов металлопротеаз, активным центром

которого являются ионы цинка. Эта ситуация представлена на рис. 64 (левая панель). При кратковременной терапии ИАПФ (рис. 64, средняя панель) блокируется АПФ-зависимый путь образования А II и, следовательно, его эффекты, направленные в том числе на вазоконстрикцию, патологическое ремоделирование органов и синтез АЛД. Однако при длительном применении ИАПФ (месяцы и годы) постепенно начинает активироваться не АПФ-зависимый путь синтеза А II, с частичным восстановлением его эффектов (рис. 64, правая часть). Указанный механизм и может обуславливать “ускользание” части нейрогуморальных эффектов ИАПФ при длительном лечении больных с ХСН. Рис. 63. Два пути блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы



6.2.2. Чем АРА II отличаются от ИАПФ?

С точки зрения формальной логики, если многочисленные достоинства ИАПФ связаны именно с блокадой активности этой системы, почему не попытаться применить лекарства, обеспечивающие полный блок действия А II? Поэтому появление в клинической практике препаратов, селективно блокирующих AP1 к А II (через которые осуществляется негативное воздействие этого гормона), вызвало широкий интерес. Точка приложения действия этой группы лекарственных средств показана на рис. 24 на стр. 62 (обозначено цифрой 2) и рис. 63. Первым представителем этой группы оказался лосартан (козаар), затем появились и другие препараты – валсартан (диофан), ирбесартан (апровель) и кандесартан (атаканд).

Отличия АРА II от ИАПФ суммированы на рис. 65.

Не вдаваясь в подробности, можно констатировать полную селективную блокаду негативного действия А II и неполную, неселективную при применении ИАПФ. В этом несомненное преимущество АРА II над ИАПФ.

С другой стороны, у АРА II полностью отсутствует действие на калликреин - кининовую систему, потенцирование действия которой определяет значительную часть положительных эффектов ИАПФ. Мы обсуждали мягкое и очень рациональное сбалансированное влияние ИАПФ на обе чаши весов при выравнивании нормального баланса нейрогормональных систем у больных с ХСН. Доказано, что брадикининовый механизм действия ИАПФ играет важную роль в ремоделировании сердца и сосудов (Р.А.Mantorana и соавт.,1990; W.Linz, В.А.Scholgens,1992). Но, с другой стороны, именно с этими эффектами связывают и возникновение кашля, наблюдающееся у 3-5% больных, находящихся на длительной терапии ИАПФ. Кроме того, с этими эффектами связывались и другие побочные реакции на лечение ИАПФ, в том числе и функцию почек.

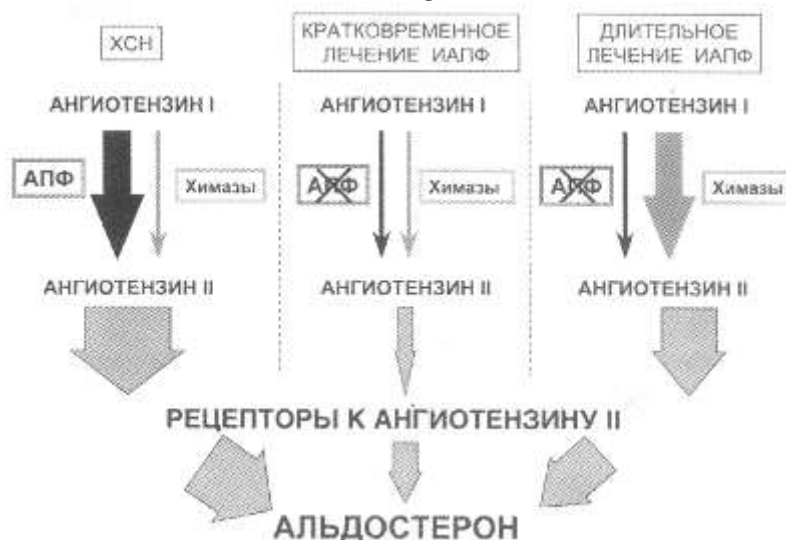
Главной отличительной чертой АРА II казалась (и оказалась) высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо. Эти препараты практически не вызывали кашель и не оказывали негативного действия на функцию почек. После доказательства высокой безопасности АРА II возник вопрос о том, что, может быть, этот

класс препаратов будет способен превзойти ИАПФ по влиянию на клинику и, главное, на прогноз пациентов с ХСН?

6.2.3 Сравнительные исследования ИАПФ и АРА в лечении ХСН

Первым исследованием, в котором напрямую сравнивалась эффективность ИАПФ и АРА II, был протокол **ELITE**, закончившийся в 1997 г. В этом исследовании у 722 больных старше 65 лет сравнивали эффект 48-недельного лечения АРА II лосартаном (козаар 50 мг 1 раз в день) и ИАПФ каптоприлом (капотен 50 мг 3 раза в день). **Первичной задачей этого исследования была оценка безопасности лечения и частоты развития азотемии как маркера ухудшения функции почек.** По этому показателю препараты не различались, т.е. первичная гипотеза о том, что АРА II (лосартан) более безопасны, чем ИАПФ (каптоприл), в плане нарушения функции почек у декомпенсированных больных не подтвердилась. При этом следует принять во внимание, что каптоприл назначали в очень высокой дозе (150 мг/сут), а лосартан в средней терапевтической (50 мг/сут). Такая неэквивалентность доз могла обеспечивать для АРА II преимущество в безопасности лечения.

Рис. 64. Изменение активности РААС при лечении ХСН ИАПФ



Строго говоря, и по вторичной точке исследования – сумме смертей и госпитализаций из-за развития ХСН – достоверных различий не было. Однако анализ числа смертей показал преимущество лосартана. Риск смерти снижался на 46% (с 8,7 до 4,8%) по сравнению с каптоприлом, причем особенно за счет уменьшения случаев внезапной смерти (с 3,8 до 1,4%). Несмотря на то что по результатам такого небольшого исследования (всего 49 смертей) невозможно делать окончательных выводов, АРА II лосартан показал себя как один из наиболее перспективных препаратов в лечении ХСН. Подобно тому, как исследование CIBIS стимулировало активность в области изучения роли БАБ в лечении ХСН, протокол ELITE “проложил дорогу” целой серии исследований с АРА II в лечении декомпенсированных больных.

Наиболее крупным стало международное исследование **ELITE II**, продолжившее сравнение эффективности лечения АРА лосартаном с классическим ИАПФ каптоприлом. **Две гипотезы** были положены в основу:

- предположение, что **АРА лосартан позволит более существенно, чем ИАПФ каптоприл, снижать риск смерти больных, причем как общей, так и внезапной, и это преимущество составит 25%;**
- предположение, что **АРА лосартан будет переноситься лучше, чем ИАПФ каптоприл, и вызывать меньше побочных реакций.**

Всего было обследовано 3152 больных старше 60 лет с ХСН, ФВ < 40%, по крайней мере 3 мес не принимавших ИАПФ. Активное участие в протоколе приняли и 10

Российских центров, включивших в исследование более 200 пациентов и внесших важный вклад в своевременное окончание столь важного международного исследования и получение важнейших как с практической, так и с научной точки зрения результатов.

Двойным слепым методом пациенты были рандомизированы либо в группу лосартана, либо каптоприла. Целевая доза лосартана составляла 50 мг 1 раз в день, а каптоприла 50 мг 3 раза в день (так же как во вполне успешном исследовании ELITE). Средняя длительность наблюдения составила 555 дней. Основные характеристики больных и сопутствующая терапия представлены в табл. 13.

Рис. 65. Сравнительная характеристика эффектов АПФ и АРА II

АНТАГОНИСТЫ АТ ₁	ИНГИБИТОРЫ АПФ
<ul style="list-style-type: none"> • Селективная блокада АТ₁ рецепторов • Стимуляция АТ₂ • Полное блокирование негативного действия ангиотензина II (АТ₁) • Стимуляция защитных эффектов А II (АТ₂) • Отсутствие влияния на брадикинин 	<ul style="list-style-type: none"> • Неселективная блокажа АТ рецепторов • Неполная блокада синтеза АП • Одновременное снижение защитных эффектов АП (через АТ₂) • Нарушение деградации брадикинина (рост синтеза простациклина и NO)

Как видно, была обследована достаточно типичная группа пациентов с клинически выраженной ХСН. Пояснения требует лишь пункт о сопутствующем применении БАБ. По условиям протокола была проведена стратификация, определившая, что не более 25% больных могли находиться на сопутствующей терапии БАБ. Главное, что группы хорошо сбалансированы и практически не отличаются, в том числе и по частоте приема БАБ.

Результаты исследования ELITE II вызывали крайний интерес у всего международного медицинского сообщества и были представлены на заседании 72-й НСААС 10 ноября 1999 г. Это стало главным событием 1999 г. в области ХСН и одним из основных в кардиологии в целом.

Соответственно основным конечным точкам, определенным в начале исследования, были получены следующие результаты.

1. **Общая смертность.** Всего умерло 530 больных, из них 250 (15,9%) в группе каптоприла и 280 (17,7%) в группе лосартана. Снижение риска смерти в пользу каптоприла составило 12%, но не достигало статистически достоверных различий ($p=0,16$)

2. **Внезапная смертность плюс успешные реанимации.** Всего зарегистрировано 257 подобных исходов. В группе каптоприла 115 (7,3%), а в группе лосартана 142 (9,0%). Снижение риска в пользу каптоприла составило 20% и хотя было недостоверным ($p=0,08$), но отражало отчетливую тенденцию к преимуществу каптоприла над лосартаном.

3. **Общая смертность плюс госпитализации.** И по этому показателю группа лечения каптоприлом (44,9%) недостоверно отличалась от лосартана (46,7%). Снижение риска в пользу каптоприла составляло только 6% ($p=0,21$).

4. **Безопасность и переносимость.** Частота отмен препарата составила 14,5% при лечении каптоприлом и 9,4% лосартаном ($p<0,01$). Встречаемость кашля составила 8,6% при лечении лосартаном и 15,9% при применении каптоприла ($p<0,001$), хотя отмена каптоприла из-за упорного кашля имела место лишь у 1,2% больных.

Таким образом, гипотеза о преимуществах АРА перед ИАПФ в лечении ХСН по влиянию на прогноз больных с ХСН не получила подтверждения. Более того, существенно лучше были некоторые показатели в группе лечения каптоприлом. **Частота**

внезапных смертей в группе лечения каптоприлом составляла 6,4%, что было достоверно ниже, чем в группе лосартана (8,2%). Снижение риска внезапной смерти составило 23% в пользу каптоприла, что прямо противоположно основной гипотезе протокола ELITE II. Достоверных отличий по частоте смертей от прогрессирования ХСН, ОИМ, инсульта и не сердечно-сосудистых смертей между группами выявлено не было.

Рис. 66. Анализ выживаемости в подгруппах (ELITE II)

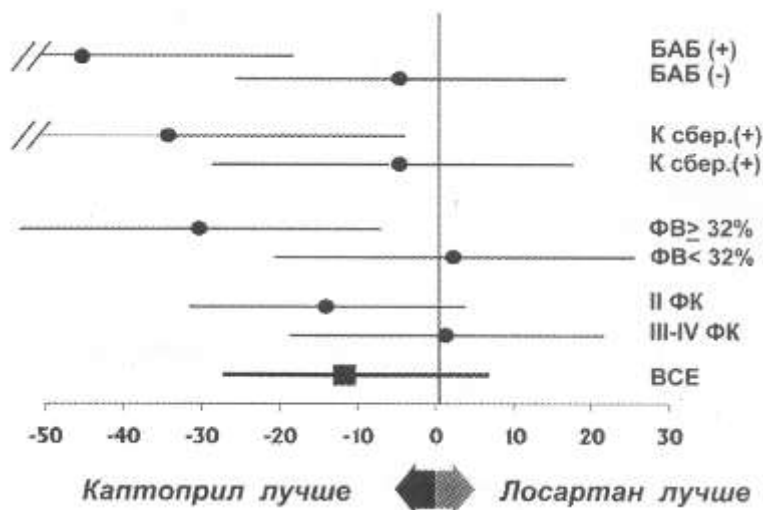


Рис. 67. Роль металлопротеаз в регулировании баланса нейрогормонов при ХСН



Еще более интригующим выглядит анализ смертности в различных подгруппах, что представлено на рис. 66. Как видно, в группе сопутствующей терапии с БАБ каптоприл имел колоссальное преимущество перед лосартаном. Снижение риска смерти в этой подгруппе достигало 44%, в сравнении с комбинацией лосартана и БАБ. При сравнении каптоприла с лосартаном *per se*, без добавления БАБ, разница становилась недостоверной – лишь 5% в пользу каптоприла.

Аналогично при сопутствующем лечении калийсберегающими диуретиками (альдактоном) каптоприл достоверно снижал риск смерти на 32%, в сравнении с комбинацией лосартан + альдактон. Эти различия практически исчезали при отсутствии дополнительного назначения калийсберегающих препаратов. В этом случае разница в пользу каптоприла была недостоверной – 5%.

У пациентов с ФВ выше средней каптоприл имел явное превосходство (снижение риска смерти 29%, достоверно), которое исчезало у пациентов с ФВ ниже 32% (снижение риска

смерти 2%, недостоверно). Наконец, среди больных со II ФК ХСН имела тенденция к снижению риска смерти при лечении каптоприлом (-14%), исчезающая у больных с более тяжелыми функциональными классами декомпенсации

Таким образом, **ИАПФ и, что символично, именно родоначальник этого класса препаратов каптоприл подтвердили, что они остаются препаратами первого ряда в лечении ХСН.** Выяснилось, что сбалансированное нейрогормональное действие ИАПФ более эффективно и полезно, чем полная блокада одной из нейрогормональных систем, даже такой мощной, как РААС.

Хотя полностью **подтвердилась гипотеза о лучшей переносимости АРА в сравнении с ИАПФ** в период лечения больных с клинически выраженной декомпенсацией.

Этому имеется вполне логичное объяснение. По данным исследований, проводившихся нашей группой, лишь 32% больных с ХСН имеют существенное увеличение базального уровня АРП, являющейся маркером активации РААС при ХСН. В этой подгруппе ИАПФ эффективны у всех пациентов, но мы можем предположить, что именно у этой 1/3 пациентов с высокоренинной формой ХСН имеются предпосылки к равному (или даже большему) эффекту АРА. У оставшихся 2/3 при нормальной активности РААС очевидно, что средством выбора являются ИАПФ, обладающие дополнительными эффектами (брадикининовый механизм).

6.2.4. Являются ли результаты ELITE II поражением для АРА и лосартана в частности?

Это неоднозначный вопрос. Для тех врачей (подавляющее большинство), кто считал АРА препаратами второго ряда для лечения ХСН (например, при плохой переносимости ИАПФ), итоги исследования ELITE II не принесли ничего неожиданного. Более того, полностью подтвердилась гипотеза о лучшей их переносимости в сравнении с ИАПФ. И только немногие энтузиасты, предполагавшие, что АРА сменят ИАПФ на троне лечения ХСН, могут чувствовать разочарование. Но следует помнить универсальную формулу: **экспериментальные исследования позволяют высказать идею, клинические исследования превращают эту идею в гипотезу и только многоцентровые рандомизированные протоколы проверяют эту гипотезу и превращают ее в факт.**

Однако даже очевидные факты могут трактоваться по-разному. Так, одним из наиболее распространенных “объяснений” преимуществ каптоприла над лосартаном в исследовании ELITE II является якобы несопоставимость доз. Для усиления воздействия используется формула, что максимальная доза каптоприла (150 мг/сут) сравнивалась с начальной терапевтической дозой лосартана (50 мг/сут). Это не выдерживает критики.

Во-первых, подобные дозы пришли из пилотного исследования ELITE, показавшего преимущества лосартана над каптоприлом.

Во-вторых, доза лосартана 50 мг/сут всегда считалась средней терапевтической, особенно для больных с ХСН.

В-третьих, в рекомендациях по лечению ХСН, опубликованных в февральском номере Американского журнала кардиологии (1999), доза каптоприла 150 мг/сут также определена как средняя терапевтическая. Максимально рекомендуется использовать препарат в дозах до 300 мг/сут.

В-четвертых, при изменении доз (в сторону существенного повышения дозировки лосартана) вполне логично ожидать, что исчезнет преимущество лосартана над каптоприлом в безопасности и переносимости.

В-пятых, вообще неизвестно, насколько увеличение доз ИАПФ влияет на смертность больных с ХСН. Ведь ни в контролируемых (ATLAS, NETWORK), ни в когортных исследованиях, проводившихся в США, увеличение суточной дозы ИАПФ достоверно не снижало риска смерти и лишь повышало частоту побочных реакций.

И, наконец, в-шестых, не последнюю роль играют и фармакоэкономические показатели проводимого лечения, а стоимость лосартана, даже в использованных в исследовании ELITE II дозах, и так в несколько раз больше, чем каптоприла.

Дополнительные доказательства адекватности сравниваемых доз лосартана и каптоприла будут получены после завершения исследования OPTIMAAL. В этом исследовании каптоприл будет титроваться начиная с дозы 6,25 мг 3 раза в сутки, до 50 мг 3 раза в сутки, а лосартан начиная с 12,5 мг до 50 мг однократно в сутки.

Тем не менее можно выделить явные недостатки в организации и планировании исследования ELITE II, которые заставили воспринимать его результаты как неудачу.

1. Неадекватная гипотеза о преимуществе лосартана над каптоприлом на 25%. Гораздо более обоснованно было бы предполагать эквивалентность АРА II по отношению к ИАПФ. В таком случае отсутствие достоверных изменений в заранее определенных конечных точках могло трактоваться как почти одинаковая эффективность двух классов лекарств. При очевидно лучшей переносимости АРА II они могли претендовать на место рядом с ИАПФ.

2. В исследование было включено более 20% пациентов с легкой ХСН, так как они вообще не принимали мочегонных препаратов. Именно в этих подгруппах эффективней оказался каптоприл. С одной стороны, это подтверждает важную роль в профилактическом применении ИАПФ для лечения начальных стадий ХСН, с другой - несколько искажает результаты. При исследовании больных с клинической выраженной ХСН различия между лосартаном и каптоприлом могли бы стать еще меньше.

3. Очень трудно сравнивать эффективность препаратов, влияющих на нейрогормональный профиль, в присутствии других лекарств с похожим механизмом действия. Хотя полученная информация лишней раз подчеркивает выгоду от сочетания ИАПФ и БАБ в лечении ХСН, сравнение истинной эффективности каптоприла и лосартана оказывается смазанным.

Несмотря на эти недостатки, при объективном анализе результатов исследования ELITE II мы можем констатировать, что к 2000 г. АРА II занимают место препаратов второго ряда в лечении ХСН. При плохой переносимости ИАПФ и развитии побочных реакций к лечению они могут быть заменены АРА II.

6.2.5. Возможно ли сочетанное применение ИАПФ и АРА в лечении ХСН?

После завершения исследования ELITE II гипотеза о целесообразности полной блокады различных нейрогормональных систем не была дискредитирована. Стало ясно лишь то, что АРА, блокирующие действие А II на AP1, менее эффективны, чем ИАПФ, по влиянию на клинику и прогноз больных с ХСН. Иными словами, полная блокада одного из звеньев патогенеза ХСН, даже такого важного, как РААС, не является панацеей. В то же время актуален вопрос о комбинированном применении ИАПФ, которые в очередной раз доказали свою эффективность, с препаратами, влияющими на другие гормоны. Две из таких комбинаций доказали свою эффективность - это сочетание ИАПФ с малыми дозами БАБ и ИАПФ с малыми дозами альдактона. Вопрос же о применении комбинации ИАПФ с АРА активно изучается.

Первым исследованием подобного рода является протокол **RESOLVD**, включивший 769 пациентов. Исследование было закончено досрочно, но все больные лечились не менее 43 нед (около 10 мес). В нем проверялась эффективность эналаприла (20 мг/сут) в сравнении с тремя дозами кандесартана (4, 8, 16 мг/сут) и комбинацией эналаприла с каждой из трех дозировок кандесартана. Для анализа были сформированы 3 группы – эналаприл (n=109), кандесартан (все дозировки вместе, n=328) и комбинация (тоже все дозировки вместе, n=332). **Основной задачей было исследование влияния этой терапии на ремоделирование сердца и нейрогормоны.** Оценки заболеваемости (госпитализации) и смертности в задачу исследования не входили из-за малого числа

пациентов. Контрольные исследования проводились на 17-й и 43-й неделе (R.McKelvie и соавт., 1999). Результаты представлены в табл. 14.

Как видно, комбинация препаратов замедляла процессы ремоделирования ЛЖ и темпы роста объемов ЛЖ в систолу (КСОИ) и диастолу (КДОИ) в сравнении с эналаприлом и кандесартаном поодиночке. Несмотря на предотвращение дальнейшей дилатации сердца, изменения ФВ при применении комбинированного лечения не отличались от монотерапии.

Различия по степени снижения уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) в пользу комбинации препаратов в сравнении с монотерапией эналаприлом или кандесартаном были недостоверными. Хотя можно отметить, что снижение уровня МНП, хотя и незначительное по абсолютной величине, было достоверным только в группе комбинированного лечения.

Одновременно к 17-й неделе отмечалась достоверная разница по степени снижения уровня АД, которая, однако, исчезала к 43-й неделе наблюдения. Это можно объяснить эффектом “ускользания” контроля ИАПФ, АРА и их комбинации над синтезом АД, как показано на рис. 59 (подробнее см. раздел 5.3.3).

Тем не менее, несмотря на блокаду процессов ремоделирования и, хотя и умеренную, блокаду нейрогормонов, в группе комбинированного лечения были зафиксированы рост показателя смертности в сравнении с кандесартаном и особенно с эналаприлом и некоторое увеличение числа госпитализаций в группе комбинации в сравнении с ИАПФ. Это привело к досрочному завершению протокола, хотя все изменения были недостоверными и общее число жестких конечных точек (4/109 смертей в группе эналаприла, 20/328 смертей в группе кандесартана и 28/332 смертей в группе комбинации) было недостаточным для серьезных выводов. Однако можно отметить, что наилучшие результаты по блокированию процессов ремоделирования ЛЖ и наименьший рост заболеваемости и смертности отмечены при использовании суточной дозы кандесартана 4 мг. Таким образом, **нельзя исключить возможность успешного сочетания ИАПФ с малыми дозами АРА для лечения больных с ХСН, хотя этот вопрос требует уточнения.**

Первым клиническим исследованием такого рода явилось **Val-HeFT**, завершившееся в ноябре 2000 г. Это крупное контролируемое многоцентровое исследование включило более 5000 больных с выраженной ХСН, подавляющее большинство из которых (92,6%) находились на длительном лечении ИАПФ. Кроме того, 85,8% пациентов лечились диуретиками, 67,3% – гликозидами и 35,3% – БАБ. Рандомизированно пациенты получали АРА валсартан (начиная с 40 мг 2 раза в день, с постепенным повышением до 160 мг 2 раза в день).

Результаты Val-HeFT оказались формально положительными, хотя с точки зрения тщательного анализа не совсем однозначными. С одной стороны, комбинация АРА валсартана с ИАПФ не снижала риска смерти, с другой, уменьшался на 13,3% риск по комбинированной конечной точке (смерть + госпитализации + успешные реанимации + потребность во внутривенной терапии ХСН). Стоит ли снижение риска госпитализации на 27% того, чтобы к ИАПФ добавлять 160 мг валсартана? С медицинской точки зрения - конечно, стоит, с финансовой это зависит от стоимости лекарств и госпитализаций в каждой конкретной стране. В российских центрах назначение диована даже в дозах 80 мг/сут, что составляет лишь половину рекомендованной в Val-HeFT дозы затратно, так как экономия при предотвращении 46 госпитализаций на 1000 леченных в течение года больных более чем в 2 раза меньше стоимости дополнительного лечения АРА II.

Следует отметить, что при комбинированном применении ИАПФ и АРА II побочные эффекты (головокружения, снижение АД и рост креатинина), требующие прекращения лечения, встречались достоверно чаще (9,9%), чем при применении одних ИАПФ (7,2%).

Подтвердился и факт негативного влияния на прогноз комбинации ИАПФ + АРА II +

БАБ. Видимо, “полнота” блокады нейрогормональных систем у больных с ХСН тоже имеет свои пределы.

Среди тех больных, которые не получали ИАПФ (367), и валсартан сравнивался с плацебо, снижение риска заболеваемости и смертности составляло 44,5%.

Таким образом, исследование Val-HeFT подтверждает эффективность АРА II в лечении ХСН. Комбинация этих препаратов с ИАПФ приводит к дополнительному снижению заболеваемости и улучшает клиническое течение заболевания и снижает ФК больных с ХСН. Хотя еще не все вопросы о месте АРА II в лечении сердечной декомпенсации получили свои ответы.

Кроме того, в настоящее время проводятся еще два крупных исследования – VALIANT с комбинацией валсартана и каптоприла у больных, перенесших ОИМ, и CHARM с комбинацией кандесартана и ИАПФ у пациентов с ХСН любой этиологии. После их завершения мы получим ответы на многие интересующие нас сегодня вопросы.

6.2.6. Практические вопросы применения АРА при ХСН

Следует подчеркнуть, что пока все АРА II официально зарегистрированы для лечения АГ. Поэтому при ХСН должны назначаться **только при непереносимости ИАПФ**. Хотя во многих странах эти препараты применяются параллельно с ИАПФ, убедительной поддержки такой тактики с точки зрения “медицины доказательств” нет.

Основная ценность АРА II – это способность вызывать минимум побочных реакций и улучшать качество жизни больных. В специальных исследованиях, в частности, было показано, что два представителя этого класса (валсартан = диован и лосартан = козаар) в отличие от всех других эффективных препаратов для лечения АГ могут улучшать потенцию, что весьма актуально и для пациентов с ХСН.

Кашель при применении этого класса препаратов не встречается и ухудшение функции почек весьма редко. Для некоторых представителей этого класса даже продемонстрирована способность улучшать функцию почек у больных гипертоников. Тем не менее следует помнить, что при ХСН АРА могут снижать АД, так же как и ИАПФ, что требует специального контроля. Поэтому стартовые (пробные) дозы АРА должны быть уменьшены. Принцип лечения такой же, как для ИАПФ, – начало с малых доз с постепенным повышением до оптимума. Нам посчастливилось работать со всеми четырьмя зарегистрированными АРА, и мы приводим рекомендации по их использованию в практике лечения ХСН в порядке изученности:

Лосартан (козаар) выпускается в таблетках по 12,5 и 50 мг. Назначается однократно в сутки. Стартовая доза 12,5 мг может быть постепенно увеличена до 25 мг/сут и затем до 50 мг/сут. Повышение дозировок постепенное (не чаще 1 раза в нед), при контроле за АД. Эффективность и безопасность применения более высоких доз требует уточнения. Комбинированный препарат, содержащий 50 мг лосартана и 12,5 мг гипотиозида, носит название гизаар. Больше подходит для лечения гипертонии, хотя может использоваться и при ранних стадиях ХСН.

Валсартан (диован) выпускается в таблетках 80 и 160 мг. Стартовая доза 20 мг (1/4 таблетки). Терапевтическая доза 80 мг/сут (по 1/2 таблетки дважды в сутки). При необходимости доза может быть повышена до 160 мг/сут при двукратном применении. Повышение дозировок постепенное (не чаще 1 раза в неделю), при контроле за АД. Двукратный режим дозирования диована при ХСН связан с умеренным периодом полувыведения из организма (9 ч) и попытками минимизировать возможное развитие гипотонии. Эффективность и безопасность более высоких доз (160 мг 2 раза в сутки) исследуется в протоколе VALIANT. Перспективным может быть и применение комбинированного препарата ко-диован, содержащего в одной таблетке 80 мг диована и 12,5 мг гипотиозида.

Кандесартан (атаканд) выпускается в таблетках по 4, 8 и 16 мг. Стартовая доза при ХСН 2 мг, максимальная до 16 мг. Назначается однократно в сутки. Повышение

дозировок постепенное (не чаще 1 раза в неделю) при контроле за АД. Применяется 1 раз в сутки.

Ирбесартан (апровель) выпускается в таблетках по 75, 150 и 300 мг. Стартовая доза 37,5 мг может быть постепенно повышена до 150 мг. Повышение дозировок постепенное (не чаще 1 раза в неделю) при контроле за АД. Назначается однократно в сутки.

!

АРА II - новый класс препаратов, полностью (в отличие от ИАПФ) блокирующих эффекты РААС. В случаях плохой переносимости ИАПФ АРА II могут быть средствами “первой линии” в терапии ХСН. В настоящий момент доказан положительный эффект двух представителей этой группы - лосартана (козаара) и валсартана (диована).

Наряду с высокой эффективностью лосартан и валсартан имеют очень малое число побочных эффектов, не отличающееся от плацебо. Препараты этой группы не вызывают кашель, что выгодно отличает их от ИАПФ. Однако возможность гипотонии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек для препаратов этой группы исключить нельзя, хотя встречаемость этих осложнений часто зависит от правильности дозировок и контроля за состоянием больных, особенно в первые дни лечения.

Отражение спорного отношения к относительно новому методу лечения ХСН – применению АРА – мы нашли в итогах Российской части исследования IMPROVEMENT HF, которое мы обсуждаем в каждой главе. Ни один из сельских терапевтов, участвовавших в исследовании, и не предполагал использование АРА в лечении ХСН. Среди городских участковых терапевтов рассмотрели бы подобную возможность 6,1% докторов. Однако анализ реальной клинической практики выявил, что АРА назначались 0,4% больных с ХСН. Конечно, не последнюю роль в этом играет и очень высокая стоимость этих лекарств.

Завершение новых исследований с АРА (OPTIMAAL с лосартаном, VALIANT с валсартаном и CHARM с кандесартаном), включающих около 25 000 пациентов, прояснят истинное место АРА в лечении ХСН и, возможно, повысят интерес врачей к этой группе лекарств.

6.3. Ингибиторы вазопептидаз - новый класс нейрогормональных модуляторов в лечении ХСН

Учитывая, что на рубеже веков идея нормализации нейрогуморального баланса в лечении ХСН не подвергается сомнению, идет поиск и клинические испытания новых нейрогормональных модуляторов. Одним из важных компонентов в системе нейрогормональной регуляции при ХСН является система натрийуретических пептидов (НП), по своей физиологической роли во многом противоположная РААС (J.A.Grantham и J.C.Burnett, 1997).

Семейство НП, имеющих сходную химическую структуру и физиологические эффекты, представлено тремя гормонами – предсердным (ПНП), мозговым (МНП) и Ц-концевым (ЦНП).

Первый пептид, как ясно из названия, синтезируется преимущественно в миокарде предсердий, второй – в КМЦ желудочков, а ЦНП широко представлен во многих органах и синтезируется в основном в эндотелии сосудов. Как видно из рис. 67, физиологические эффекты НП противоположны действию РААС :

- вазодилатация и блокада пролиферации гладкомышечных клеток периферических сосудов для ЦНП;
- нарушение процессов ремоделирования сердца (ПНП + МНП);
- экскреция натрия, диурез, ингибция (почечная фракция НП, получившая название уродилатин);
- подавление активности РААС (блокада синтеза АДД);

- снижение активности САС (блокада синтеза НА).

Очень важно, что активация системы НП сопровождается подавлением деятельности различных компонентов РААС. Например, из схемы на рис. 59 на стр. 170 ясно, что повышение активности ПНФ может блокировать избыточный синтез АЛД. Подобные взаимоотношения между АЛД и ПНП были подробно исследованы сотрудником нашей группы А.А.Скворцовым (1991).

Было показано, что система НП активируется, начиная с самых ранних стадий ХСН, раньше, чем САС и РААС. В настоящее время даже предложено измерять уровень МНП в плазме в качестве маркера, отражающего появление ранних стадий ХСН. Физиологически система НП противоположна РААС, с которой она в норме и при начальной ХСН связана обратной корреляционной зависимостью. Однако при прогрессировании ХСН довольно быстро (уже при переходе от II к III ФК ХСН) происходит “исчерпание” защитных возможностей НП. Корреляционная связь с компонентами РААС (АЛД) исчезает, а затем становится положительной. Иными словами, защитная роль НП при прогрессировании ХСН постепенно исчезает.

Учитывая, что задачей лечения ХСН является восстановление баланса различных по механизму действия нейрогормональных систем, для этого можно предложить не только подавление активности вазоконстрикторных, диуретических и пролиферативных систем, в частности РААС, но и усиление роли противоположных по действию нейрогормонов, в частности системы НП.

В начале основным направлением считалось использование НП в качестве лекарственных средств для терапии ХСН. Однако эти препараты применялись только внутривенно, имели короткое действие и их диуретический и вазодилатирующий эффект ослабевал через несколько дней инфузий. Хотя в эксперименте с помощью длительного курса инфузий НП удавалось достигать мощного вазодилатирующего, диуретического и антипролиферативного действия, что сопровождалось улучшением функционирования органов-мишеней.

В первой половине 90-х годов был определен фермент, получивший название нейроэндопептидазы (НЭП), ответственный за деградацию НП (рис. 67). Была сделана попытка заблокировать активность этого фермента и за счет нарушения деградации НП достичь клинического улучшения и приостановить процессы ремоделирования органов-мишеней при ХСН. Однако клинические исследования не подтвердили выраженного положительного действия первого блокатора НЭП кандоксатрила. Во многом отсутствие эффекта обуславливалось параллельной гиперактивацией РААС.

Наконец во второй половине 90-х годов было установлено, что фермент НЭП (также как и АПФ) относится к классу цинкосодержащих металлопротеаз. Одновременная же блокада АПФ и НЭП может быть новым направлением в терапии ХСН. Как видно из рис. 67, при этом усиливаются вазодилатирующие, диуретические и антипролиферативные свойства за счет нарушения деградации БК и системы НП. Кроме того, ослабляется патологическое вазоконстрикторное антидиуретическое и пролиферативное действие как РААС, так и САС. Важную дополнительную роль в положительных антиремоделирующих эффектах при нарушении деградации БК и НП играет усиление образования NO и вазодилатирующих простаноидов (PGI₂).

Перспектива одновременной блокады НЭП и АПФ представлялась весьма заманчивой, и проводился целенаправленный поиск субстанций, способных одновременно блокировать активность обоих ферментов. Первым препаратом, обладающим приблизительно равной способностью одновременно блокировать АПФ (константа ингибиции 6,0 нМ) и НЭП (константа ингибиции 8,9 нМ), стал **омопатрилат, возглавивший целый новый класс лекарственных средств, получивших название ингибиторов вазопептидаз (ИВП).**

По своему физиологическому смыслу применение омпатрилата – это идея лечения ИАПФ плюс. Однако в этом случае вместо дополнительного подавления компонентов

РААС (как в случаях с добавлением АРА II или альдактона к ИАПФ) расчет делается на стимуляцию противоположной по эффектам системы НП и к тому же при использовании одного препарата. Достаточно длительный период полувыведения (11-14 ч) позволяет применять препарат однократно в сутки, а выведение почками лишь на 70% использовать его даже при умеренном нарушении функции почек

Уже в ранних исследованиях была подтверждена способность омопатрилата положительно влиять на гемодинамику и увеличивать диурез. Затем в экспериментальных исследованиях было доказано, что омопатрилат существенно замедляет процессы ремоделирования сердца и дилатацию ЛЖ (С.Thomas и соавт., 1997). Наконец, в исследовании сирийских хомячков с наследственной кардиомиопатией и прогрессирующей ХСН была доказана большая эффективность ИВП омопатрилата в сравнении с ИАПФ каптоприлом. Каптоприл продлевал жизнь экспериментальных животных со 146 до 221 дня (на 23%), а омопатрилат еще на 44% (до 290 дней) в сравнении с ИАПФ (N.C.Trippodo и соавт., 1998). Эти результаты могли свидетельствовать о гораздо большей эффективности одновременной блокады РААС и НЭП в улучшении прогноза ХСН в сравнении с общепринятыми методами терапии, включая даже ИАПФ.

Еще более интересными оказались результаты двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования омопатрилата (40 мг 1 раз в день) и лизиноприла (20 мг 1 раз в день) у больных с ХСН, получившего название **IMPRESS**. Значительное улучшение клинического состояния было зафиксировано у 45% больных, получавших омопатрилат, и у 32%, лечившихся лизиноприлом ($p < 0,05$). Наряду с большим клиническим эффектом больные в группе лечения омопатрилатом имели достоверно меньшую частоту конечных точек (смертность+госпитализации из-за обострения ХСН+ прекращение терапии из-за обострения ХСН) – 16 против 29 в группе лизиноприла ($p < 0,04$). Снижение риска составило 24%, и это не по сравнению с плацебо, а с наиболее эффективным препаратом для лечения ХСН лизиноприлом. Общее число обострений ХСН составило 13,1% в группе омопатрилата и 20,8% в группе лизиноприла. Также омопатрилат достоверно превосходил лизиноприл по влиянию на функцию почек: повышение уровня мочевины вдвое отмечено лишь у 2,5% больных на омопатрилате и у 6,8% на лизиноприле. Общее число больных, имевших какие-нибудь побочные реакции при терапии омопатрилатом и лизиноприлом, составило 17 и 23,2% соответственно. Частота кашля была одинаковой в обеих подгруппах больных. У 3% больных, получавших омопатрилат, отмечено покраснение лица, чувство жара и приливов, интенсивность которых со временем снижалась.

Позже, весной 2000 г., был проведен метаанализ двух сравнительных исследований ИВП омопатрилата и ИАПФ лизиноприла у больных с ХСН. Число наблюдений составило 1262, длительность лечения 1 год. И вновь подтвердилось преимущество омопатрилата. Снижение риска смерти или госпитализации из-за обострения ХСН при применении омопатрилата оказалось на 28% ниже, чем при лечении ИАПФ лизиноприлом ($p = 0,03$).

Количество серьезных побочных эффектов в группах лечения лизиноприлом и омопатрилатом достоверно не различалось. Это касается и такого неприятного побочного эффекта, как ангионевротический отек. Однако анализ всей базы данных по омопатрилату показал, что среди случаев ангионевротического отека у 4 больных черной расы он был настолько выражен, что потребовал проведения интубации и искусственной вентиляции легких. Поэтому, несмотря на всю перспективность нового направления в терапии ХСН (и АГ), в настоящее время проводится серия исследований, призванная подтвердить (или опровергнуть?) эффективность и безопасность первого ИВП омопатрилата. У больных с ХСН проводится сравнительное исследование с эналаприлом, получившее название **OVETRUTURE**, предполагающее обследование более 2200 пациентов. Кроме того, предполагается исследование **OCTAVE** у 25 000 больных с АГ, не менее 3000 из которых должны принадлежать к черной расе. Цель исследования – подтвердить эффективность и, главное, безопасность лечения омопатрилатом. Кроме того, препарат изучается при изолированной АГ (**OPERA**) и ИБС, протекающей с приступами стенокардии

напряжения.

Как мы неоднократно повторяли, в век “медицины доказательств” только практика в виде результатов крупных многоцентровых исследований может быть критерием истины. Поэтому только итоги исследований, о которых говорилось выше, прояснят ситуацию с ИВП и ответят на вопрос: получают ли практикующие врачи новый эффективный класс нейрогормональных модуляторов для лечения ХСН.

Раздел 7. Вспомогательные средства лечения ХСН

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев



К этой группе относятся препараты, влияние которых на течение и прогноз ХСН не доказано или недостаточно изучено, но которые при определенных клинических ситуациях используются в комплексной терапии пациентов, имеющих признаки декомпенсации.

Препараты этой группы не являются основными средствами лечения ХСН, но помогают достигать состояния субкомпенсации и устранять дополнительные симптомы. Так и на нашем рисунке - это дополнительная помощь лошадке, олицетворяющей собой больного с декомпенсацией сердечной деятельности.

7.1. Периферические вазодилататоры

130

7.1.1. Исторические предпосылки к применению ПВД при ХСН



Периферические вазодилататоры (ПВД) занимают особое место среди вспомогательных средств лечения ХСН. На протяжении почти двух десятилетий (70-е и 80-е годы) они занимали лидирующие позиции в лечении декомпенсации наряду с сердечными гликозидами и мочегонными. Теория этого направления уходит своими корнями в первую половину XX века. К примеру, еще в 30-е годы Г.Ф. Ланг в учебнике по внутренним болезням писал: “Сердце и сосуды представляют собой замкнутую систему, и изменения в одном из звеньев этой системы сопровождаются компенсаторной реакцией со стороны другого”. Исследования гемодинамики, доказавшие связь между притоком крови к сердцу и его опорожнением (зависимость Франка – Старлинга), были проведены еще раньше, на рубеже XIX - XX веков. А первые препараты с сосудорасширяющим действием (например, нитроглицерин и нитропруссид натрия) появились в клинической практике еще раньше - во второй половине XIX века.

Рис. 68. Влияние на гемодинамику основных типов ПВД (показано на кривых Франка - Старлинга)

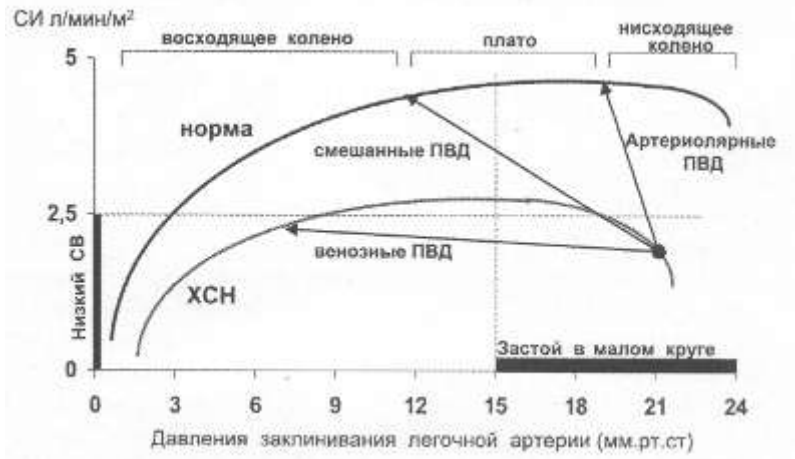
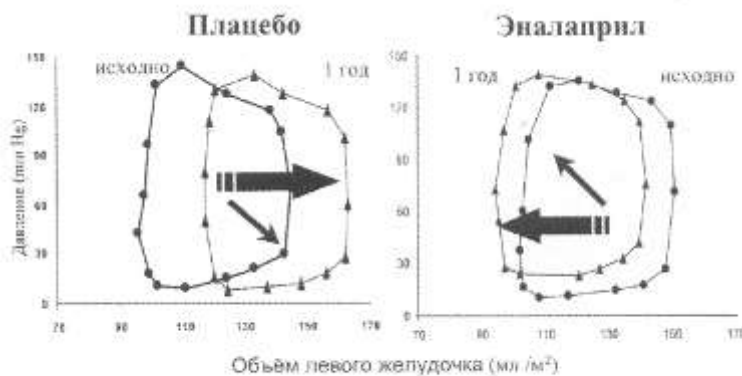


Рис. 69. Изменение зависимости объем - давление ЛЖ при различных уровнях пред- и посленагрузки



Рис. 70. Динамика кривых "объем - давление" у больных с ХСН на фоне терапии эналаприлом и плацебо (исследование SOLVD prev.)



Костин М.Ф. Кардиология. 1993. №4:42-48

В 60-е годы XX века работами Ф.З.Меерсона и группы американских ученых под руководством Е. Sonnenblick были окончательно уточнены основные параметры, характеризующие состояние гемодинамики. Впервые были определены понятия **преднагрузка**, отражающая степень диастолического наполнения ЛЖ и степень исходного растяжения его волокон; и **посленагрузка**, отражающая степень внутриартериального сопротивления СВ. Так впервые стали сближаться теория и практика.

Но главным событием, “приблизившим” гемодинамическую теорию непосредственно к постели больного, стало внедрение плавающих баллонированных катетеров, названных по именам авторов катетерами Сван - Ганза (Swan - Ganz). Эти катетеры имели три просвета - один для измерения давления, другой, снабженный двумя термисторами, расположенными на фиксированном расстоянии (обычно 30 см) друг от друга, для определения СВ методом термодилуции и третий, для раздувания воздухом маленького баллончика, укрепленного на конце катетера. После пункции любой периферической вены баллончик раздувался воздухом и катетер “плыл” по току крови, приходя последовательно в правое предсердие, затем желудочек, затем легочную артерию и, наконец, в легочные капилляры. Отсутствие активного проведения катетера исключало травмы и ранения сосудов и сердца, что сделало ненужным рентгеновский контроль. Процесс измерения гемодинамики стал возможен прямо у постели больного. Причем при хорошей тренировке вся процедура занимает лишь несколько минут.

Таблица 15. Наиболее важные показатели центральной гемодинамики

Показатель	Норма	ХСН
ЧСС (уд/мин)	50 - 80	Чаще повышена
Среднее АД = Ад ср. (мм рт.ст.)	70 - 100	Чаще снижено, но при ГС-повышено
МОС (л/мин), термодилуция	6 - 8	< 4
МОС (л/мин), эхокардиография	6 - 9	< 4,5
СИ (л/мин/м ²), термодилуция	>3,5	< 2,5
Венозный тонус = ВТ		
(мм рт.ст./мл/100 г ткани; ед)	8 - 16	> 20
ЦВД (мм рт.ст.)	0- 5	> 10
ДЗЛА (мм рт.ст.)	6 - 12	> 15
ФВ ЛЖ (%), эхокардиография	> 50	< 40
Конечно-диастолический размер ЛЖ =КДР ЛЖ (см), эхокардиография	4,0 - 5,5	> 6,0
КДО ЛЖ (см ³), эхокардиография	80 - 140	> 210
ИКДО ЛЖ (см ³ / м ²)	40 - 75	>100
КСО ЛЖ (см ³), эхокардиография	25 - 50	> 140
ИКСО ЛЖ (см ³ / м ²)	12 - 30	> 65
Диастолическое наполнение ЛЖ, по трансмитральному доплеровскому потоку = Ve : Va (ед)	1,0 - 1,6	> 2, 0 при ГС может быть < 1,0
ОПСС (дин•сек•см-5)	1000 -1400	>1500 потом снижение
Регионарное артериолярное сопротивление = РАС (мм рт.ст./ мл/100 г /мин; ед)	10 - 25	> 30
Примечание. ГС - гипертоническое сердце.		

7.1.2. Центральная гемодинамика. Зависимость Франка – Старлинга. Понятия “преднагрузка” и “посленагрузка”

Исследования центральной гемодинамики с помощью катетеров Сван - Ганза позволили полностью подтвердить зависимость Франка – Старлинга и выявить эквиваленты основных гемодинамических характеристик (рис. 68).

Как видно из рисунка, на оси абсцисс отложена величина давления в легочных капиллярах, наиболее близкая к конечно-диастолическому давлению в ЛЖ, являющемся преднагрузкой. Измерение этого показателя производится после того, как катетер Сван - Ганза продвигают максимально вперед до легочных сосудов минимального диаметра, а затем баллончик раздувают, чтобы “заклинить” сосуд и производить наиболее точное измерение давления в легочных капиллярах. Поэтому в практике этот показатель получил название “давление заклинивания легочной артерии” (ДЗЛА). Преднагрузка, называемая также венозным возвратом крови к сердцу, зависит от растяжимости (тонуса) периферических вен.

На оси ординат отложена величина сердечного индекса (СИ), высчитываемая как частное от деления величины СВ на площадь тела. Для этого в более короткий (оканчивающийся проксимально и снабженный термистором) просвет катетера Сван - Ганза вводится 10 мл холодного физиологического раствора и регистрируется кривая разведения по температуре, на основании разности показаний двух термисторов. По этой кривой может быть с высокой точностью рассчитан показатель минутного объема сердца (МОС). В современных приборах введение раствора производится автоинжектором, а показатель МОС определяется автоматически и появляется на дисплее в виде цифровой величины в литрах в минуту. Естественно, для определения МОС можно использовать и другие методы, но, учитывая необходимость прикроватного контроля при применении вазодилататоров, обычно термодилуцию можно заменить только эхокардиографией. При этом высчитывается разница между конечным диастолическим (КДО) и конечным систолическим (КСО) объемами и полученная величина (ударный объем сердца – УО) умножается на величину ЧСС:

$$\text{СИ (л/мин/м}^2\text{)} = \text{МОС:площадь тела};$$

$$\text{УО(мл)} = \text{КДО-КСО}; \text{МОС(л/мин)} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС};$$

при переводе величины МОС из миллилитров в литры делить на 1000.

Площадь тела высчитывается по номограмме Дюбуа, которая приводится в приложении к настоящей книге. Необходимо соединить линейкой величину роста пациента в сантиметрах на левой шкале и массу тела больного в килограммах на правой, и место пересечения центральной шкалы покажет цифру, соответствующую площади тела в метрах квадратных.

Возвращаясь к рис. 68, можно отметить, что рост преднагрузки (ДЗЛА) вначале сопровождается увеличением СИ (восходящее колено кривой), затем при достижении ДЗЛА около 12 - 15 мм рт.ст. дальнейший рост преднагрузки не сопровождается увеличением СИ (плато кривой Франка – Старлинга). При еще большем увеличении преднагрузки наступает момент, когда СИ начинает снижаться - нисходящее колено кривой Франка – Старлинга. Иными словами, **рост преднагрузки в определенной степени связан с величиной СИ, которая, конечно, зависит и от состояния сократительного миокарда.** Так, видно, что при ХСН (нижняя кривая на рис. 68) имеются те же участки кривой Франка – Старлинга: восходящее колено, плато и нисходящая часть. Однако в отличие от нормального миокарда сердце больного с ХСН не способно отвечать на изменяющуюся преднагрузку так же, как в норме. Поэтому кривая приобретает уплощенный вид с меньшими величинами СИ, чем в норме. Так называемой критической величиной ДЗЛА считается 15 мм рт.ст., так как при превышении этого показателя развивается перегрузка малого круга кровообращения и опасность острой левожелудочковой недостаточности. Пограничной величиной СИ можно считать

величину 2,5 л/мин/м². При более низких показателях начинает страдать перфузия периферических органов и тканей.

Важной характеристикой, определяющей степень снижения СВ при ХСН, является сократимость миокарда, непрямым эквивалентом которой может быть величина ФВ, определяемая эхокардиографически (или более сложными, например радиологическими методами исследования).

Наконец, учитывая, что сердце работает не в “безвоздушном” пространстве, **еще одним параметром, определяющим степень изменений СВ, является посленагрузка или сопротивление, которое приходится преодолевать ЛЖ в систолу,** выталкивая кровь в аорту. Самым простым определением посленагрузки выглядит систолическое давление в аорте в момент систолы желудочка, так как именно против этого давления и выталкивается кровь. Однако важное значение имеют при этом и размеры желудочка (определяемые эхокардиографически), так как маленькому желудочку легче преодолеть такое же давление в аорте, чем большому. В характеристике посленагрузки должны учитываться и эластичность стенок сосудов, определяющих их сопротивление. Для точного расчета посленагрузки необходимо производить сложные вычисления, базируясь на результатах инвазивных исследований. Поэтому в практике в качестве усредненного показателя посленагрузки высчитывается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), потому что **посленагрузка напрямую связана с тонусом периферических артериол.** Для определения ОПСС необходимо из среднего АД вычесть величину ЦВД, равного давлению в правом предсердии (ДПП) и определяемого при катетеризации, разделить на величину МОС и полученную цифру умножить на 80.

$$\text{ОПСС (дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^5) = [\text{АД среднее} - \text{ЦВД (ДПП)} : \text{МОС}] \cdot 80$$

$$\text{АД среднее} = [\text{АД систолическое} + 2 \text{ АД диастолическое}] : 3$$

В заключение этой главы мы приводим в табл. 15 перечень наиболее важных гемодинамических характеристик и их нормальные значения и степень изменений при ХСН.

Конечно, приведенные цифры приблизительные и могут сильно варьировать от метода к методу, и все же мы посчитали полезным привести основные гемодинамические параметры. Поскольку без знания этих величин трудно рационально лечить кардиологических больных и оценивать результаты проводимой терапии. К тому же жизнь показывает, что большинство врачей, к сожалению, плохо знакомы с базовыми гемодинамическими понятиями.

Как видно, **нарушения гемодинамики при ХСН в основном характеризуются:**

- снижением растяжимости и повышением тонусов периферических венул (ВТ);
- как следствие увеличивается преднагрузка (ДЗЛА);
- увеличение венозного возврата приводит к перегрузке малого круга и повышению ЦВД;
- полости ЛЖ дилатируются;
- сократимость миокарда (ФВ) падает;
- происходит нарушение диастолического наполнения ЛЖ и растет соотношение раннего и позднего пиков ($V_e : V_a$) наполнения ЛЖ по трансмитральному доплеровскому потоку (Ф.Т.Агеев, 1998). В зависимости от преобладания снижения ФВ или ухудшения наполнения ЛЖ определяется преимущественно систолическая или диастолическая ХСН (см. рис. 7 на стр. 25);
- увеличение тонуса артериол приводит к росту посленагрузки (ОПСС);
- в результате одновременного снижения сократимости миокарда и увеличения посленагрузки прогрессивно снижается МОС и СИ;
- в поздних стадиях ХСН единственным компенсаторным механизмом остается увеличение ЧСС, а уровень АД и перфузии органов и тканей снижается вместе с падением СВ.

Таково обычное течение событий при прогрессировании ХСН. Главное, что

необходимо запомнить, это тот факт, что увеличение тонуса артериол (суть посленагрузки) и венул (суть преднагрузки) является важным звеном в прогрессирующем ухудшении гемодинамики у пациентов с ХСН. Конечно, внутрисердечные механизмы, такие как ухудшение сократимости, дилатация полостей сердца, нарушение диастолического наполнения, асинергия миокарда, определяют темп и тяжесть развития декомпенсации, но все это не существует в отрыве от нарушений в периферическом звене кровообращения.

7.1.3. Зависимость центральной гемодинамики от тонуса периферических сосудов.

Показания к применению ПВД

Для определения взаимоотношений между объемом ЛЖ и давлением в его полости в течение сердечного цикла строятся так называемые петли объем – давление, позволяющие анализировать изменения гемодинамики и влияние на них проводимой терапии (рис. 69). Заштрихована на рисунке нормальная петля объем – давление. Как видно, левый нижний угол – это время открытия митрального клапана, когда начинается диастолическое наполнение сердца и кровь поступает в полость желудочка. Постепенно объем ЛЖ растет, а в конце диастолы увеличивается и давление в его полости. Правый нижний угол соответствует концу диастолы и является преднагрузкой. Затем начинается систола, период изоволюмического сокращения, давление в ЛЖ резко возрастает, кривая идет вверх. Когда оно превысит давление в аорте, открываются аортальные клапаны (правый верхний угол кривой) и кровь начинает поступать в аорту. Сопротивление СВ в момент открытия аортальных клапанов – это посленагрузка. Причем, как мы говорили выше, посленагрузка – это сочетание сопротивления опорожнению сердца и степени напряжения волокон миокарда. Затем кровь течет в сосуды, объем ЛЖ уменьшается и сначала медленно, а затем быстро падает давление в его полости. Окончание систолы (левый верхний угол кривой) зависит от сократительной способности. Чем лучше сократимость, тем лучше сократится желудочек, т.е. тем левее будет этот угол и шире петля объем – давление.

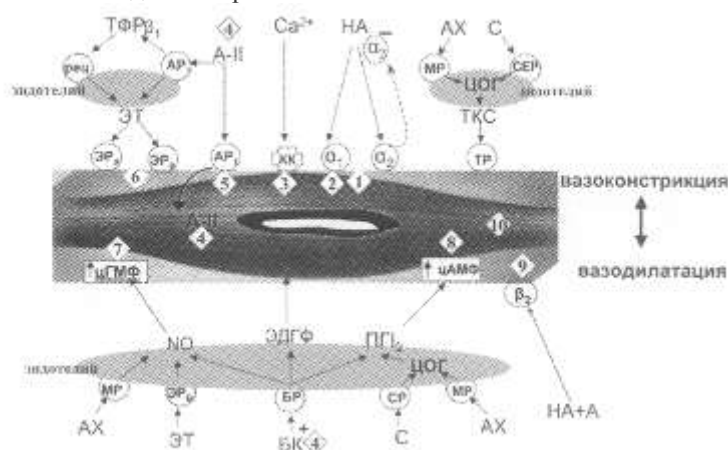
Рис. 71. Механизмы действия периферических вазодилаторов



Рис. 72. Механизм нейрогуморальной блокады вазодилатирующих эффектов при ХСН



Рис. 73. Механизм регуляции тонуса гладкомышечных клеток при ХСН и точки приложения действия современных вазодилататоров



Как видно, при характерном для ХСН росте преднагрузки петля объем – давление смещается вправо и становится шире, так как для развития необходимого давления значительно дилатируется полость ЛЖ. При повышении посленагрузки сопротивление опорожнению ЛЖ нарастает, а его опорожнение страдает. Поэтому петля объем – давление сдвигается вверх и становится уже. Конечно, смещение кривой вверх происходит при увеличении напряжения и сократимости миокарда, которое позволяет преодолевать повышенную посленагрузку. В более поздних стадиях заболевания СВ начинает падать и кривая объем – давление начинает смещаться вниз.

О чем же говорят изменения центральной гемодинамики и положения и конфигурации петли объем – давление ЛЖ, происходящие параллельно росту пред - и посленагрузки? **Таблица 16. Механизм повышения сосудистого тонуса при ХСН и возможные пути вазодилатирующей терапии**

Механизм повышения сосудистого тонуса при ХСН	Препараты с вазодилатирующей активностью
Повышенная стимуляция α-адренорецепторов НА	α-Адреноблокаторы Неселективные - фентоламин постсинаптические α ₁ - празозин
Повышенный вход кальция в ГМК	БМКК, группы дигидроперицинов (амлодипин, фелодипин)
Вазоконстрикция и пролиферация ГМК из-за активации	ИАПФ
А II	АРА

Вазоконстрикция и пролиферация ГМК из-за активации ЭТ	Блокаторы ЭТ-рецепторов неселективные - босентан селективные, ЭРА - BMS 182874
Недостаточный синтез NO и образование цГМФ в ГМК	Нитровазодилататоры (органические нитраты, молзидомин, нитропруссид натрия)
Ослабление действия БК	ИАПФ
Уменьшение соотношения простаглицлин / тромбоксан	Простаглицлин
Уменьшение активности аденилатциклазного механизма	Ингибиторы ФДЭ
Ослабление стимуляции β_2 -рецепторов (десенситизация)	β_2 -Стимуляторы? БАБ?
Вазоконстрикция независимо от механизма	Гидралазин (апрессин)

Во-первых, это подтверждает гипотезу о том, что **только изменения периферического сосудистого тонуса влияют на функцию сердца**. Увеличение тонуса артериол сопровождается повышением посленагрузки и затруднением опорожнения ЛЖ в систолу. С другой стороны, нарушение растяжимости вен приводит к тому, что меньше крови депонируется на периферии, увеличивается венозный возврат и диастолическое напряжение (растяжение) ЛЖ. Во-вторых, это позволяет предположить, что применение лекарств, расширяющих сосуды и снижающих пред- и посленагрузку, может сопровождаться улучшением центральной гемодинамики. Подтверждением правильности этой идеи являются результаты профилактической части исследования SOLVD, в котором ИАПФ эналаприл, обладающий периферическим вазодилатирующим эффектом, сравнивался с плацебо (рис. 70). Как видно, при применении плацебо происходило нарастание преднагрузки и снижение сократительных возможностей сердца. Петля объем - давление смещается вправо и вниз. Применение ИАПФ эналаприла, снижающего пред- и посленагрузку, позволило не только остановить процесс, но и повернуть его вспять. Как видно из правой части рис. 70, петля объем – давление смещается влево и вверх. Это свидетельствует о снижении преднагрузки и увеличении СВ. Именно на этих гемодинамических свойствах ПВД и было основано их применение у больных с ХСН.

7.1.4. Классификация ПВД по локализации их преимущественного эффекта

Поскольку именно гемодинамическое обоснование легло в основу разработки показаний к применению вазодилататоров при ХСН, то первые попытки классификации этих агентов делались исходя из гемодинамических эффектов. Своеобразный “взрыв” произошел после опубликования статьи Р.А.Мajid и соавт. (1971) об успешном применении неселективного α -адреноблокатора фентоламина. В этой работе, выполненной с исследованием гемодинамики методом катетеризации легочной артерии катетерами Сван - Ганза, впервые получило правильное истолкование применение ПВД фентоламина. В дальнейшем, в 70-е годы, было проведено множество исследований, в том числе в отделе сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, позволивших утвердить первую классификацию ПВД. Она основывалась на локализации преимущественных эффектов препаратов и предполагала выделение трех групп:

1. Вазодилататоры, преимущественно действующие на венозное колено сосудистого русла (нитраты, молзидомин).

2. Вазодилататоры, преимущественно влияющие на артериальное колено сосудистого русла (гидралазин = апрессин, фентоламин, нифедипин и другие блокаторы медленных кальциевых каналов дигидроперидинового ряда).

3. Препараты, одновременно влияющие на тонус артериол и венул (нитропруссид натрия, комбинация апрессина с нитратами, празозин, флзеквинан).

Подобное деление ПВД правомерно и сегодня. На рис. 71 представлен механизм действия этих препаратов в зависимости от локализации эффекта. В левой части показан

механизм действия преимущественно венозных вазодилататоров, которые уменьшают уровень венозного возврата крови к сердцу, перегрузку малого круга кровообращения и преимущественно диастолическое перерастяжение сердца и диастолический стресс. В итоге уменьшается потребление миокардом кислорода.

Показанием к применению венозных вазодилататоров является перегрузка малого круга кровообращения при относительно сохранном СВ. Препараты этой группы снижают давление в системе малого круга кровообращения и приводят к симптоматическому улучшению, не увеличивая при этом величины СВ. Графически это показано на рис. 68 на стр. 202. По сути своей применение венозных вазодилататоров – это объемная разгрузка сердца с депонированием большого количества крови на периферии. Это очень близко к действию диуретиков, которые вызывают сходные гемодинамические изменения, только жидкость не выводится из организма, а централизуется ограниченная часть циркулирующей крови. **Венозные вазодилататоры – средства симптоматической терапии ХСН и не годятся в качестве самостоятельного средства лечения декомпенсации.** Однако в лечении острой сердечной недостаточности эти препараты при их внутривенном введении остаются одними из главных средств лечения.

В правой части рис. 71 показан механизм действия артериолярных вазодилататоров. Как видно, эти препараты расширяют артериолы, снижают общее периферическое сосудистое сопротивление и сопротивление СВ (посленагрузку). Снижаются систолический миокардиальный стресс и потребность миокарда в кислороде. Как видно из рис. 68 на стр. 202, артериолярные вазодилататоры увеличивают СВ и практически не меняют давления в малом круге кровообращения и преднагрузки. В каком-то смысле их эффекты близки к действию положительных инотропных средств.

Показанием к назначению артериолярных вазодилататоров является ХСН с низким СВ и особенно при наличии выраженной митральной и/или аортальной недостаточности (см. подробнее раздел 7.1.10). К недостаткам этой группы препаратов относится способность снижать АД, вызывать рефлекторную тахикардию и за счет снижения диастолического давления ухудшать коронарный кровоток. **Поэтому изолированное применение артериолярных вазодилататоров в лечении сердечной недостаточности ограничено.** Особенно с осторожностью нужно назначать эти лекарства больным с ишемической этиологией ХСН.

ПВД, действующие одновременно на периферические артериолы и вены, снижают пред- и посленагрузку и уменьшают как систолический, так и диастолический миокардиальный стресс. Как видно из рис. 68 на стр. 202, эта группа препаратов одновременно снижает давление в легочной артерии и увеличивает СВ. Можно сказать, что именно смешанные вазодилататоры в наибольшей степени соответствуют представлениям об идеальных, с гемодинамической точки зрения, сосудорасширяющих препаратах. Эти лекарства являются средством выбора для улучшения периферической гемодинамики. Смешанные вазодилататоры могут с успехом применяться как при острой левожелудочковой недостаточности (нитропруссид натрия), так и для хронической терапии (комбинация гидралазина = апрессина с нитратами). К этой же группе можно отнести и ИАПФ, одним из важных свойств которых является способность снижать тонус периферических сосудов и пред- и посленагрузку.

Необходимо упомянуть результаты единственного исследования, в котором было продемонстрировано положительное воздействие вазодилататоров на прогноз больных с ХСН при длительном лечении.

В этом протоколе, проводившемся в первой половине 80-х годов и получившем название V-HeFT I, было обследовано 642 больных с ХСН, в основном ишемической этиологии. Пациенты, находившиеся на длительном лечении сердечными гликозидами и мочегонными (без ИАПФ), были рандомизированы в три группы: - плацебо (273 больных);

- селективный постсинаптический альфа-блокатор и системный вазодилататор празозин (20 мг/сут, 183 больных);

- комбинацию венозного вазодилататора изосорбида динитрата (нитросорбида) с артериолярным гидралазином (апрессинном) в дозах 160+300 мг/сут, 186 больных.

Длительность наблюдения за пациентами достигала 4 лет. Празозин не оказывал влияния на выживаемость больных, в то время как комбинация изосорбида динитрата с гидралазином снижала риск смерти в пределах 25%, причем после 2 лет терапии эти изменения достигали статистически значимой разницы. Необходимо отметить, что эта комбинация вазодилататоров оказывала много побочных эффектов, основные из которых головная боль (свойственная нитратам) и сердцебиение, а также чрезмерное снижение АД (характерное для апрессина). Уже через 6 мес наблюдения полные дозы обоих препаратов получала только половина больных. В итоге 38% пациентов прекратили лечение, и до конца исследования дошло лишь 115 больных. Конечно, на таком малом количестве наблюдений трудно делать окончательные выводы. Ни в одном другом исследовании положительные результаты применения вазодилататоров повторены не были. Однако, по правилам медицины доказательств, в Европейских рекомендациях по лечению ХСН (1997 г.) указано: **“Комбинация гидралазин + изосорбид динитрат является альтернативной терапией больных ХСН в тех случаях, когда есть противопоказания к применению ИАПФ или когда они плохо переносятся”**.

К сожалению, мы не можем присоединиться к этим рекомендациям, поскольку наш опыт показывает, что практически крайне сложно применить указанную комбинацию препаратов больным с ХСН прежде всего из-за их плохой переносимости и большого числа побочных эффектов. К тому же, как мы подробно обсуждали выше, при плохой переносимости ИАПФ, в 2000 г. они могут быть заменены на АРА II. Поэтому мы предлагаем другую формулу, изложенную в Российском формуляре по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (1999 г.):



Прямые вазодилататоры должны применяться в лечении ХСН так редко, как это возможно, за исключением некоторых специальных ситуаций. Присоединение вазодилататоров к ИАПФ лишь усугубляет опасность снижения давления и затрудняет назначение адекватных доз нейрогормональных модуляторов, остающихся главными средствами в лечении ХСН.

Большим подспорьем в лечении острой левожелудочковой недостаточности является внутривенное введение лазикса. Нет ничего удивительного в том, что мы обратились к этому вопросу в главе, посвященной венозным вазодилататорам. **Исследования**, проводившиеся нашей группой 20 лет назад, **убедительно доказали наличие выраженного венодилатирующего действия у внутривенной формы лазикса** (рис.77). Как видно, немедленный клинический эффект внутривенного введения лазикса (некоторые пациенты ощущают его буквально “на игле”) связан не с диуретическим действием, которое развивается через несколько десятков минут, а с существенным увеличением растяжимости венул, наблюдающимся уже в первые 3 - 5 мин. Как видно, венодилатирующая фаза действия лазикса продолжается 40 - 50 мин и в первые 15 мин после инъекции наблюдается максимальная скорость падения ЦВД, отражающая величину венозного возврата крови к сердцу. Затем, после появления диуретического эффекта, начинающегося, как правило, через 30 мин, наблюдается второй пик снижения ЦВД, как отражение продолжающейся разгрузки сердца. О двухфазности действия лазикса должны помнить все врачи, работающие в ургентной медицине. Улучшение клинического состояния больного с сердечной астмой после внутривенного введения лазикса не гарантирует стабильности эффекта. Если диуретическое действие не наступит, после окончания венодилатирующей фазы действия лазикса отек легких может повториться. Мы неоднократно наблюдали таких больных. Поэтому “золотым правилом”, особенно для врачей скорой медицинской помощи, является необходимость дожидаться

диуретического действия лазикса. Только после этого можно быть уверенным в достаточности предпринятых мер.

Рис. 74. Выживаемость больных с ИБС и ХСН II-IV ФК (NYHA) в зависимости от применения нифедипина в комплексной терапии

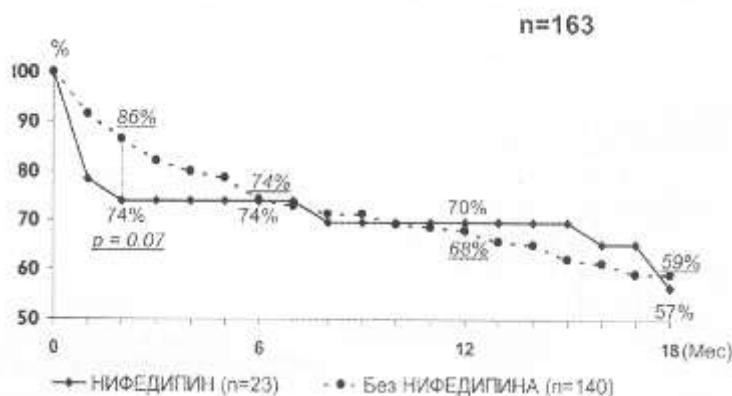
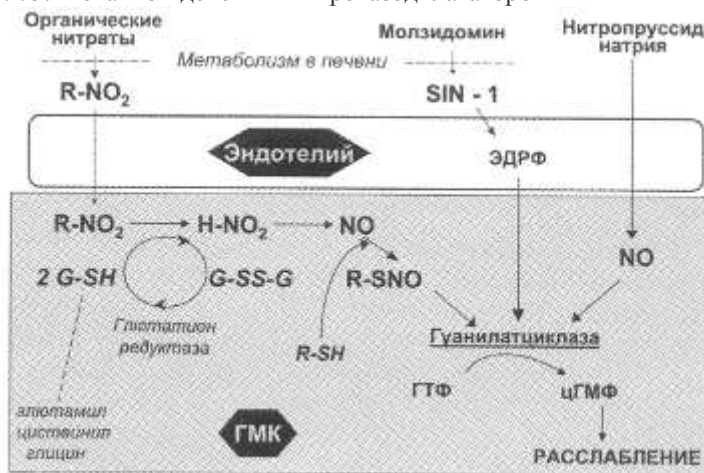


Рис. 75. Механизм действия нитровазодилаторов



7.1.5. Почему прямые вазодилаторы перестали использоваться в качестве основных средств лечения ХСН?

Если суммировать причины, по которым классические ПВД в 90-е годы перестали входить в число основных средств лечения ХСН, то можно выделить четыре главные, которые во многом связаны между собой.

Во-первых, это осознание, что прямая дилатация периферических сосудов активирует защитные реакции организма, направленные на восстановление вазоконстрикции, которая воспринимается в качестве нормального гомеостаза. Иными словами, мы снижаем тонус периферических сосудов, а организм борется с нашим воздействием, пытаясь сохранить имеющуюся вазоконстрикцию. И главными “игроками” на этом поле являются нейрогормоны, о которых мы подробно говорили неоднократно. Эта ситуация продемонстрирована на рис. 72. В правой части рисунка показан гемодинамический ответ на действие ПВД. Это тот эффект, на который рассчитывают, назначая сосудорасширяющие средства. Прежде всего это снижение посленагрузки, улучшение опорожнения сердца, что приводит к росту СВ и улучшению клинического течения декомпенсации. Одновременно с этим происходит уменьшение потребности миокарда в кислороде и блокада процессов ремоделирования, проявляющаяся меньшей гибелью КМЦ. Однако в ответ на выгодную, казалось бы, вазодилатацию происходит снижение АД, вследствие чего активируются нейрогормоны, обладающие вазоконстрикторным действием (САС, РААС, эндотелин, тромбоксан, вазопрессин и др.). Эти гормоны, как подробно обсуждалось в разделе 2.2, приводят к ремоделированию сердца, что

сопровождается развитием дезадаптивной гипертрофии, ремоделирования, повышенной гибелью КМЦ и прогрессированием ХСН. Иными словами, **компенсаторная активация нейрогормонов блокирует положительные гемодинамические эффекты прямых вазодилататоров**. Как видно на рисунке, бороться с этими негативными реакциями можно, назначая препараты, блокирующие активность нейрогормонов. Поэтому сегодня, **в “эру” нейрогормональных модуляторов в лечении ХСН, возможно дополнительное назначение прямых вазодилататоров к ИАПФ, БАБ и альдактону, поскольку эти лекарства могут блокировать негативные последствия компенсаторной нейрогормональной активации**. Ограничением к использованию такой комбинации в большинстве случаев является низкий уровень АД, особенно у больных с клинически выраженной ХСН. В таких ситуациях не удастся достигнуть терапевтических доз ни одного из лекарств. В итоге приходится жертвовать второстепенным – вазодилататорами.

Во-вторых, стал гораздо лучше известен механизм регуляции сосудистого тонуса. На новом уровне наших представлений **была создана новая классификация периферических вазодилататоров, основанная на механизме их действия**. Эта классификация позволила выделить вазодилататоры, не имеющие реальных перспектив в лечении декомпенсации и, наоборот, найти новые препараты с рациональным механизмом действия. Т.е. сама идея снизить пред- и посленагрузку для изможденного сердца (миокарда) больного с сердечной недостаточностью не умерла, а лишь приняла более рациональные формы.

В-третьих, как было показано на рис.11 на стр. 46, периферические сосуды при ХСН подвергаются не только вазоконстрикции, но и ремоделированию. Эти процессы сопровождаются увеличением ОТС и именно из-за средней гладкомышечной оболочки - меди. Поэтому, так же как при воздействии на сердце, **от идеального вазодилататора сегодня требуется не только способность снизить тонус сосуда, но и блокировать, а лучше повернуть вспять процессы ремоделирования сосудистой стенки**. Т.е. требуются вазодилататоры, способные уменьшать гипертрофию мышечного слоя периферических артериол и оказывать вазопротекторное действие, а это опять препараты, модулирующие активность нейрогормонов.

И, в-четвертых, это недостатки самих вазодилататоров, использовавшихся в клинике в 60–70-е годы, в период расцвета гемодинамической теории ХСН. Для нитратов это головные боли и развитие толерантности, для нитропруссиды натрия лишь внутривенный способ введения и токсичность, для альфа - блокаторов гипотония и тахикардия, для антагонистов кальция задержка жидкости в организме и тахикардия. Кроме того, с точки зрения медицины доказательств, не было убедительных свидетельств положительного влияния периферических вазодилататоров на прогноз больных с ХСН.

7.1.6. Регуляция сосудистого тонуса при ХСН и классификация ПВД по механизму действия

Принцип рационального использования сосудорасширяющих препаратов в лечении ХСН предполагает знание механизмов влияния этих лекарств на сосудистый тонус. Схема регуляции тонуса гладкомышечных клеток периферических сосудов представлена на рис. 73. В центре рисунка схематично изображена гладкомышечная клетка (ГМК). Основные вазоконстрикторные механизмы показаны в верхней части рисунка, а вазодилатирующие – внизу. В норме эти противостоящие друг другу силы уравновешены. При ХСН значительное превосходство получают вазоконстрикторные факторы и ГМК сосудов находятся в состоянии гиперконстрикции, сосуды в состоянии спазма, а пред- и посленагрузка повышены. **Для достижения рационального вазодилатирующего эффекта лекарственные средства должны либо прерывать вазоконстрикторные импульсы, либо усиливать воздействие стимулов, обеспечивающих снижение тонуса ГМК, либо оказывать оба эти эффекта одновременно**.

Все воздействия могут быть разделены на две принципиально разные группы: непосредственно достигающие ГМК (путем активации рецепторов, что показано в виде

кружочков на поверхности ГМК, или открытия электролитных каналов мембран, помеченных крестиком) и опосредованные через эндотелиальные клетки (показаны в виде серых овалов).

Как видно, вазоконстрикторные реакции, непосредственно влияющие на ГМК, это прежде всего **стимуляция альфа-рецепторов (альфа₁ и альфа₂) катехоламинами - НА** и в меньшей степени адреналином. Через активацию ФЛЦ и инозитолтрифосфатного пути происходит мобилизация кальция из саркоплазматического ретикулума и сокращение клеток (см. подробнее 5.3.3.4 и рис.34.). При соответственной блокаде альфа - рецепторов (цифры 1 и 2 на рис. 73) будут блокироваться эти импульсы и наступать вазодилатация. Одним из мощных и уникальных вазодилататоров был препарат флозеквинан, внутриклеточно модифицировавший фосфоинозитольный каскад регуляции движения кальция. Однако применение этого препарата, обладавшего одновременно и положительным инотропным действием, было прекращено в связи со способностью ухудшать прогноз больных с ХСН. Многие специалисты до сих пор уверены, что это был перспективный путь в лечении декомпенсации и лишь неудачный подбор слишком высоких дозировок препарата для контролируемого исследования PROFILE дискредитировал идею применения флозеквинана в клинике.

Вторым механизмом вазоконстрикции может быть **повышенное проникновение ионов кальция в ГМК через мембранные кальциевые каналы (КК)**. Поэтому на протяжении более чем 20 лет в качестве сосудорасширяющих препаратов применялись блокаторы медленных КК (цифра 3 на рис. 73). Наибольшей популярностью пользовались дигидроперидины: сначала нифедипин короткого действия, а затем амлодипин.

Вазоконстрикторные реакции, зависящие от активации А II, реализуются несколькими путями. Во - первых, А II влияет как AP1, находящиеся на мембране ГМК, за счет чего происходит активация все того же фосфоинозитольного механизма внутриклеточной регуляции кальция, что сопровождается вазоконстрикцией. Во-вторых, происходит активация внутриклеточных (тканевых, локальных) РААС (показано на рис. 73 значком А II внутри ГМК). Процесс активации локальной РААС может иметь несколько уровней, на которых происходит активация внутриклеточного синтеза А II: эндокринный (через циркулирующий А II), паракринный (от клеток одного органа к другому), аутокринный (от одной клетки к другой) и интракринный (внутри одной клетки).

Кроме этого, А II стимулирует AP1 эндотелиальных клеток, за счет чего активирует выработку ростовых факторов, в частности трансформируемого фактора роста бета₁ (ТФР бета₁). Сочетанное влияние на рецепторы эндотелия (AP1) А II и ростовых факторов (рец) стимулирует выработку мощного эндотелиального констрикторного фактора ЭТ, который оказывает вазоконстрикторное действие через стимуляцию эндотелиновых рецепторов двух подтипов – ЭРА и ЭРВ. Таким образом, завершается сложный каскад вазоконстрикторных воздействий, связанных с активацией А II.

Однако очень важно понимать, что эти же **факторы (А II, ЭТ и факторы роста) ответственны не только за вазоконстрикцию, но и за пролиферацию ГМК, что завершается гипертрофией гладкой мускулатуры и ремоделированием периферических сосудов**, и играют важную роль в прогрессировании декомпенсации.

Таким образом, **препараты, специфически влияющие на А II-зависимую вазоконстрикцию, могут не только снижать тонус, но и блокировать процессы ремоделирования периферических сосудов**. К этим препаратам относятся прежде всего ИАПФ, о которых мы подробно говорили в специальном разделе. Точка приложения действия их показана цифрой 4 на рис. 73. Как видно, эти препараты блокируют образование А II, причем не только циркулирующего (внеклеточно), но и тканевого (внутриклеточно). Забегая вперед, можно сказать, что ИАПФ, нарушая деградацию БК, играющего основную роль в выработке эндотелиальных факторов расслабления ГМК, одновременно усиливают и степень расслабления периферических сосудов.

Можно напомнить, что когда ИАПФ стали применяться в лечении декомпенсации (первая половина 80-х годов), их относили именно к группе вазодилататоров. Лишь углубление наших представлений о роли нейрогормонов в патогенезе различных расстройств у больных с ХСН позволило “разглядеть” гораздо более широкие возможности ИАПФ в терапии декомпенсации. Однако как бы то ни было, можно констатировать, что **ИАПФ являются сегодня наиболее употребимыми и эффективными препаратами с сосудорасширяющими эффектами для лечения ХСН.**

Другими препаратами, способными блокировать А II-зависимую вазоконстрикцию, являются антагонисты клеточных рецепторов I типа (АР I) к этому гормону. Действие АРА II показано на рис.73 цифрой 5. Об особенностях применения препаратов этого класса мы подробно говорили в соответствующих разделах. Следует лишь помнить, что, как и ИАПФ, АРА являются вазодилататорами, снижающими пред- и посленагрузку.

Интересные **перспективы видятся в использовании блокаторов рецепторов к ЭТ** (показано цифрой 6 на рис.73). Как уже говорилось, это мощный эндотелиальный фактор констрикции периферических сосудов, активируемый, в частности, А II, тромбоцитарными факторами (тромбин, ТФР бета₁), вазопрессином и др. Известны два подтипа эндотелиновых рецепторов на мембранах ГМК (ЭРА и ЭРВ), роль которых уточняется. Однако не вызывает сомнений, что при стимуляции рецепторов подтипа ЭРА ЭТ активирует процессы вазоконстрикции и пролиферации ГМК. Роль рецепторов ЭРВ пока известна хуже, поскольку эти же рецепторы, расположенные в эндотелии, могут стимулировать синтез оксида азота, являющийся вазодилататором и васкулопротектором.

В клинике для лечения ХСН исследовался неселективный блокатор рецепторов к ЭТ **босентан**, однако итоги его применения неоднозначны, несмотря на хорошее гемодинамическое действие. В настоящее время исследуется ряд новых препаратов этой группы, обладающих способностью селективно блокировать эндотелиновые рецепторы типа А.

Последний из важных вазоконстрикторных факторов, о котором необходимо упомянуть, – **тромбоксан (ТКС)**. В эндотелиальных клетках после их стимуляции ацетилхолином (АХ) через влияние на мускариновые рецепторы (МР) и серотонин (СТ), через влияние на серотониновые рецепторы (СЕР) запускается каскад превращений арахидоновой кислоты. Под влиянием ключевого фермента циклооксигеназы (ЦОГ) она метаболизирует с конечным образованием вазоконстрикторных и протромботических агентов (ТКС) или вазодилатирующих и антиагрегационных простагландин, в том числе простагландинов (ПГЕ₂) и простациклина (ПГ₂), как это видно на рис. 73. Учитывая, что этот каскад определяет образование разнонаправленно действующих субстанций, **именно соотношение ТКС / ПГ₂ определит в данном случае состояние сосудистого тонуса.** Сосудорасширяющих препаратов, специфически связанных с блокадой тромбоксанового пути, в клинике до настоящего момента нет.

Как видно из рис. 73, **вазодилатирующие воздействия, ослабленные при ХСН, в основном связаны с эндотелиальными факторами**, из которых выделяются три: NO, идентичный эндотелиальному расслабляющему фактору (ЭДРФ), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (ЭДГФ) и ПГ I₂. Как видно, БК через стимуляцию брадикининовых рецепторов активирует все три эндотелиальные вазодилатирующие субстанции. Поэтому ИАПФ, блокирующие разрушение БК (показано цифрой 4 и плюсом на рис. 73), усиливают степень эндотелийзависимого расслабления ГМК. В выработке NO принимают участие и ЭТ (через стимуляцию ЭРВ), и АХ, и тромбоцитарные факторы (тромбин, АДФ). Конечным итогом действия NO является активация цГМФ, что определяет стойкое расслабление ГМК и вазодилатацию. К **ПВД, основой действия которых является увеличение синтеза внутриклеточного цГМФ, относятся классические препараты, носящие название нитровазодилататоров.** Нитроглицерин и нитропруссид натрия известны и применяются в клинике более 100 лет, но семейство этих препаратов включает также изосорбиддинитрат (ИСДН), изосорбидмононитрат (ИСМН) и

молзидомин. Точка приложения действия нитровазодилататоров представлена на рис. 73 в виде ромбика с цифрой 7.

Определенную роль в вазодилатации может играть и активация образования цАМФ в ГМК, стимулируемая вазодилатирующими простаноидами. К сожалению, препараты, способные усиливать эти воздействия, в клинической практике не прижились (показано цифрой 8). Неудачным оказалось длительное применение самого простаглицлина в качестве лечебного средства, также как и ингибиторов фермента фосфодиэстеразы, нарушающих деградацию цАМФ. Более подробно об этих препаратах, обладающих одновременно выраженной способностью усиливать сократимость КМЦ, мы говорили в разделе 5.3.3.3.

Наконец, последним фактором, обеспечивающим вазодилатирующее действие, может быть стимуляция бета₂-рецепторов катехоламинами. Этот механизм (показан цифрой 9 на рис. 73) при ХСН, протекающей с гиперкатехоламинемией, уже усилен. Применение бета-стимуляторов в данном случае мало эффективно, поскольку будет модулировать негативные реакции в виде увеличения тахикардии и аритмогенеза. Использование же БАБ парадоксальным образом за счет восстановления чувствительности адренорецепторов к катехоламинам при декомпенсации может сопровождаться дилатацией периферического сосудистого русла.

Наконец, цифрой 10 показано действие единственного, как считается сегодня, прямого или непосредственного вазодилататора гидралазина (апрессина). Механизм действия этого препарата, расслабляющего гладкую мускулатуру сосудов, до конца не ясен. Сегодня апрессин применяется в лечении ХСН очень редко и в основном в комбинации с нитратами.

Конечно, некоторые другие факторы также играют роль в изменении сосудистого тонуса при ХСН. Можно упомянуть, например, об извращении барорецепторной регуляции, когда вазоконстрикция может парадоксально возникать при снижении стимуляции рефлексогенных зон или роли гипоксии периферических мышц в усилении вазоконстрикторных влияний на мускулатуру сосудов, но, как правило, все эти реакции в конечном счете реализуются через активацию или блокаду тех циркулирующих и эндотелиальных факторов, о которых говорилось в этом разделе. В заключение мы приводим основные факторы, определяющие состояние сосудистого тонуса при ХСН и пути воздействия на них (табл. 16).

Как видно из таблицы, на сегодняшний день в качестве активных вазодилататоров, кроме ИАПФ, детали и особенности применения которых в лечении ХСН подробно рассматривались в специальном разделе, в реальной клинической практике используются в основном альфа - адреноблокаторы, блокаторы медленных КК и нитровазодилататоры (выделены в табл. 16 жирным шрифтом).

7.1.7. Альфа-адреноблокаторы в лечении ХСН

Исторически и концептуально первыми **сосудорасширяющими препаратами были и остаются альфа-адреноблокаторы** (показано на рис. 73 ромбиками с цифрами 1 и 2). Существует два типа альфа-адренорецепторов, из которых рецепторы первого типа расположены на поверхности ГМК, что определяет их вазоконстрикторное действие (альфа_{1В} - подтип) и в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры (альфа_{1А} - подтип). Рецепторы второго типа делятся на пре- и постсинаптические. Через постсинаптические альфа₂-рецепторы осуществляется вазоконстрикторное действие катехоламинов, а через пресинаптические рецепторы по механизму обратной связи регулируется синтез НА.

Первыми в клинической практике применялись неселективные **α- адреноблокаторы** (показано на рис. 73 ромбиком с цифрой 1). Неселективные блокаторы альфа-рецепторов оказывают мощное артериолодилатирующее действие, сопровождающееся снижением посленагрузки и ростом СВ. Однако при этом характерна плохо контролируемая гипотония и тахикардия, из-за неконтролируемого повышения уровня НА. Еще одним

побочным эффектом всех альфа-адреноблокаторов может быть задержка жидкости в организме. Это происходит из-за компенсаторной активации нейrogормонов, в частности АДД.

Фентоламин выпускается в таблетках по 25 мг. Неселективный альфа-блокатор с дополнительными свойствами прямого вазодилатора и стимулятора бета₂-рецепторов. Мощный артериолярный вазодилатор. Из-за большого числа побочных эффектов, характерных для этого класса лекарств, и короткого периода полувыведения, требующего минимум четырехкратного назначения в сутки, в настоящее время почти не применяется. Внутривенная форма препарата использовалась в 60 - 70-е годы для лечения острой сердечной недостаточности, в том числе и при кардиогенном шоке. Внутривенное введение 2 - 5 мг фентоламина может применяться для купирования гипертонических кризов при феохромоцитоме.

На смену неселективным пришли **селективные блокаторы постсинаптических α -адреноблокаторов первого типа** (показано ромбиком с цифрой 2, на рис. 73). Эти препараты, блокируя вазоконстрикторное действие катехоламинов на постсинаптические альфа₁-рецепторы, оставляют свободными пресинаптические альфа₂-рецепторы, через которые по механизму обратной связи блокируется синтез НА в синапсах. Таким образом, удается избежать многих побочных эффектов, свойственных неселективным а-блокаторам, прежде всего упорной тахикардии. Кроме того, постсинаптические альфа₁-блокаторы в отличие от фентоламина вызывают не только дилатацию артериол, но и увеличение венозной растяжимости, приближаясь к понятию смешанных вазодилаторов.

Празозин – производное квиназолина, первый из постсинаптических альфа₁-адреноблокаторов, широко применявшийся как системный вазодилатор в лечении ХСН в начале 80-х годов. Выпускается в таблетках по 1 мг. Период полувыведения 4 ч, поэтому из-за короткого периода действия необходимо трехкратное назначение препарата. Доза может быть постепенно доведена до 10 мг 3 раза в день (30 мг/сут). Результаты применения празозина в средней дозе 18,8 мг/сут у 65 больных с ХСН представлены в табл. 17.

Как видно, препарат достоверно снижал венозный тонус на 25% и преднагрузку (ДЗЛА на 31%), а также одновременно артериолярный тонус (на 37%), что сопровождалось ростом СИ на 32%.

Празозин – мощный препарат, который способен вызывать опасную гипотензию, как правило, в ответ на первую дозу лекарства, усиливающуюся в ортостазе. Поэтому для избежания подобной реакции рекомендуется назначать пробную дозу празозина 0,5 мг вечером накануне начала лечения, после того как больной ляжет в постель, чтобы в течение 2 ч избежать ортостаза. В случае развития коллапса при применении празозина следует избегать введения прессорных аминов, так как основная мишень для их действия а-рецепторы будут заблокированы, а за счет бета₂-стимулирующего действия давление может еще больше снизиться. Поэтому для купирования гипотонии следует предпочесть введение стероидных гормонов и кордиамина.

После завершения исследования V-HeFT I и получения доказательств, что празозин не влияет на прогноз больных с ХСН, препарат стали использовать лишь в качестве одного из компонентов комплексной терапии ХСН, протекающей с выраженной клапанной регургитацией.

Доксацазин (кардура) – длительно действующий селективный альфа₁-адреноблокатор, пригодный для однократного применения в сутки. Доза препарата при ХСН 1 - 2 мг. После досрочного прекращения изучения этого препарата в исследовании ALLHAT в связи с большей частотой развития ХСН (в сравнении с диуретиками) практически не имеет перспектив для лечения сердечной декомпенсации.

К дополнительным эффектам постсинаптических альфа-адренорецепторов относится способность к улучшению мочеиспускания, вследствие расслабления гладкой

мускулатуры простаты, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. Благодаря этим эффектам празозин не только не ухудшает, но может даже слегка улучшать потенцию у больных с сопутствующей гиперплазией простаты. Однако для лечения доброкачественной аденомы простаты используются специальные альфа-адреноблокаторы, селективно в 20 раз сильнее блокирующие альфа_{1A} - подтип рецепторов в сравнении с сосудистым альфа_{1B} - подтипом (препарат тамсулозин = омник).

В заключение необходимо напомнить, что **сильным альфа₁-блокирующим действием и соответственно диуретическим действием обладает БАБ карведилол**, об особенностях действия которого при лечении ХСН говорилось в разделе, посвященном бета-адреноблокаторам.

7.1.8. Блокаторы медленных КК в лечении ХСН

Одними из наиболее исследованных препаратов с артериолодилатирующим действием следует признать блокаторы медленных КК группы дигидроперидинов. Точка приложения их действия показана цифрой 3 на рис. 73. В 80-е годы в качестве одного из артериоларных вазодилататоров применялся родоначальник этого класса нифедипин. Тщательные исследования, проводившиеся и нашей группой (см. табл. 17), показали способность нифедипина, почти не влияя на венозный тонус (- 6%), достоверно снижать артериоларный (-25%), что сопровождалось ростом СВ (до 29%). При этом снижался ФК сердечной недостаточности. Дополнительным преимуществом нифедипина была его способность снижать тонус артериол малого круга, что позволяло достигать уменьшения одышки у пациентов с дополнительной легочной гипертензией. В наших исследованиях снижение ДЗЛА при лечении нифедипином достигало 17% (p<0,05), что не могло быть объяснено уменьшением венозного возврата (см. табл.17).

Однако, несмотря на увеличение СВ, нифедипин вызывал и побочные реакции, в основном тахикардию, задержку жидкости, покраснение лица, гипотонию. Кроме того, препарат имел очень короткий период полувыведения, что диктовало его применение до 4 - 6 раз в сутки. Было выделено три основные причины таких негативных реакций при применении нифедипина:

- гиперактивация нейрогормонов (САС и РААС) в ответ на периферическую вазодилатацию и снижение давления;
- фармакокинетические свойства короткодействующего нифедипина, применение которого из-за быстрого всасывания и короткого периода полувыведения сопровождалось большими колебаниями концентрации препарата в плазме, а следовательно, и частой повторной стимуляцией нейрогормонов;
- развитие отеков голеней могло быть связано с локальным действием нифедипина и нарушениями лимфооттока.

Кроме того, к середине 90-х годов опубликование нескольких метаанализов по применению нифедипина в лечении АГ и постинфарктного кардиосклероза высветило серьезные побочные эффекты нифедипина и его способность ухудшать прогноз кардиологических больных. На рис. 74 представлен ретроспективный анализ нашей группы по длительному применению нифедипина именно у пациентов с ХСН. Как видно, в первые месяцы лечения имеется недостоверная тенденция к ухудшению прогноза в группе лечения нифедипином (p=0,07). Однако в абсолютных цифрах разница довольно значительна и отсутствие достоверности изменений можно отнести лишь к недостаточному числу наблюдений. Через 6 мес кривые перекрещиваются и далее идут параллельно. Поэтому на рубеже XXI века **применение короткодействующей формы нифедипина у кардиологических больных не рекомендуется.**

Казалось, что 90-е годы подарили нам возможность попытаться преодолеть недостатки нифедипина.

Во-первых, в клинической практике появились длительно действующие дигидроперидины амлодипин, лацидипин, фелодипин, осмоадалат, которые имеют более

длительный период полувыведения из организма и гораздо слабее, чем нифедипин, активируют нейрогормоны.

Во-вторых, в 90-е годы дигидроперидины предполагалось применять только дополнительно к ИАПФ, которые должны предотвращать возможную гиперпродукцию нейрогормонов и побочные реакции, свойственные блокаторам медленных КК, при сохранении их гемодинамических эффектов.

В исследовании PRAISE 1153 больным с ХСН рандомизированно, двойным слепым методом на период в среднем 13,8 мес назначали амлодипин (10 мг/сут) или плацебо плюс к стабильной терапии ИАПФ, мочегонными и сердечными гликозидами. Результаты этого исследования были многообещающими. Амлодипин недостоверно снижал общую смертность на 16%. Однако при анализе в подгруппах в зависимости от этиологии ХСН были выявлены значительные различия. У пациентов с ИБС (732 больных) амлодипин никакого влияния на смертность не оказывал. У пациентов с не ишемической этиологией ХСН отмечено достоверное и значительное снижение риска смерти на 45%. При этом амлодипин не вызывал ухудшения течения ХСН. Побочными реакциями на применение амлодипина была избыточная задержка жидкости в виде отеков (27% против 18%) и отека легких (15% против 10%). Поэтому, хотя возможность дополнительного улучшения прогноза больных с ХСН при комбинированном назначении амлодипина и ИАПФ вдохновляла, оставались сомнения из-за того, что даже ИАПФ не смогли блокировать негативные свойства дигидроперидинов.

В близком по дизайну исследовании V-HeFT III у 450 больных с умеренной ХСН исследовали другой длительно действующий дигидропептидин фелодипин. Препарат не оказывал достоверного влияния на выживаемость (отмечена лишь незначительная тенденция к увеличению смертей в группе фелодипина на 8%). Также незначительно и недостоверно увеличилось число госпитализаций и потребность в мочегонных препаратах, хотя частота отеков как побочного эффекта терапии достоверно увеличивалась при лечении фелодипином с 12,8 до 21%.

Окончательную точку в этой долгой истории попыток применения блокаторов медленных КК в лечении ХСН должно было поставить завершившееся в 2000 г. исследование PRAISE II, в котором проверялась гипотеза о полезности сочетания амлодипина с ИАПФ именно у пациентов с не ишемической этиологией ХСН, где в предыдущем протоколе PRAISE достигалось максимальное улучшение.

Всего было обследовано 1652 больных с тяжелой ХСН (III - IV ФК) на почве не ишемических кардиомиопатий, средний возраст 58 лет, с ФВ в среднем 21%. В качестве базовой терапии все пациенты получали ИАПФ. Длительность лечения амлодипином (норваском) в дозе 10 мг/сут или плацебо составила 36 мес. В итоге смертность в группе лечения составила 33,7%. А в группе плацебо 31,7%. Иными словами, амлодипин не снижал риска смерти больных с ХСН не ишемической этиологии даже при использовании вместе с ИАПФ. Прирост смертности на фоне блокатора медленных КК составил 9%, что не достигало статистически достоверных различий ($p=0,32$).

Если сложить вместе результаты двух исследований с амлодипином при ХСН (PRAISE + PRAISE II), то показатель летальности в группе сочетанной терапии составил 33,4% против 34% в группе монотерапии ИАПФ, снижение риска - 2%. Как мы обсуждали в главе, посвященной положительным инотропным средствам, аналогично минимальное влияние на прогноз оказывали сердечные гликозиды. Однако для гликозидов нейтральные результаты влияния на прогноз были победой, так как они уменьшали заболеваемость (число госпитализаций) и обладали способностью существенно улучшать клиническое состояние больных. Для амлодипина и дигидропептидиновых блокаторов медленных КК итоги исследований PRAISE - поражение, так как кальциевые антагонисты не снижают заболеваемость при ХСН, а их применение ассоциируется с риском развития побочных реакций, в том числе таких серьезных, как отек легких. Таким образом, на рубеже XXI века сделан окончательный вывод: применение блокаторов медленных КК в

комплексном лечении ХСН не показано. Это принципиально изменяет тональность рекомендаций, помещенных в Российском формуляре по лечению сердечно - сосудистых заболеваний за 1999 г., где еще предполагалась возможность осторожного применения амлодипина (норваска) больным с ХСН не ишемической этиологии. Только в случаях гипертонического сердца как причине декомпенсации и не корригируемой другими лекарственными средствами АГ можно использовать амлодипин (норваск).

К сожалению, эти выводы наиболее трудно воспринимаются участковыми кардиологами и терапевтами. Антагонисты кальция и особенно наиболее неблагоприятный представитель этого класса нифедипин короткого действия стали в России поистине “народными лекарствами на все случаи жизни”. Если обратиться к результатам Российской части исследования IMPROVEMENT HF о реальной практике лечения ХСН участковыми терапевтами в 1999 г., мы получим яркое подтверждение порочной тактике неразумного увлечения применением блокаторов медленных КК без должных показаний. Выяснилось, что 20,3% участковых терапевтов в сельской местности и 14,6% на городских участках практически всем больным с ХСН предполагают назначить антагонисты кальция. Причем в 18,3 и 8,5% случаев и соответственно короткодействующий нифедипин (!). Как говорится, комментарии излишни. Остается лишь повторить: **применение блокаторов медленных КК дигидроперидинового ряда при ХСН не обосновано и опасно.**

Применение других классов антагонистов кальция в комплексном лечении ХСН также не имеет достаточных обоснований. **Дилтиазем** исследовался в нескольких протоколах, в том числе проводимых и нашей группой. Каких-либо данных о его высокой эффективности не имеется, а у больных с исходной перегрузкой малого круга кровообращения он может вызывать обострение декомпенсации.

Верапамил практически не исследован в комплексном лечении ХСН, хотя этот препарат имеет гораздо больше теоретических предпосылок к использованию у декомпенсированных больных в сравнении с дигидроперидинами или дилтиаземом. Однако после триумфа БАБ, имеющих много схожего в своих эффектах с верапамилом, серьезно об использовании последнего при ХСН говорить не приходится.

7.1.9. Нитровазодилататоры в лечении ХСН

Как видно из рис. 73, препараты, получившие название нитровазодилататоров и применяющиеся в качестве вазодилатирующих препаратов в комплексном лечении ХСН, оказывают свое действие через стимуляцию образования цГМФ. Образование цГМФ в ГМК способствует их расслаблению и снижению тонуса периферических сосудов. Поскольку нитраты преимущественно венозные вазодилататоры, скорее можно говорить об их способности увеличивать растяжимость вен.

Механизм действия нитровазодилататоров представлен на рис. 75. Как видно, существует три разновидности нитровазодилататоров, имеющих особенности действия на образование цГМФ.

Органические нитраты (нитроглицерин, ИСДН) после метаболизации в печени до 2- и 5 - ИСМН (понятно, что ИСМН не метаболизирует в печени и обладает максимальной биодоступностью) попадают в ГМК. Далее происходит цепочка превращений с участием глутатион редуктазы до NO. После чего, соединяясь со свободными SH-группами, они превращаются в нитрозотиол (R-SNO), который стимулирует гуанилатциклазу и активирует образование цГМФ, определяющего расслабление ГМК. Как понятно, на длинном пути превращения от нитритов (R-NO₂) до нитрозотиолов недостаточная активность ферментных систем или свободных SH-групп может приводить к потере эффективности нитратов, при их сохранной концентрации в крови. Такое состояние получило название толерантности к нитратам. Хотя в последние годы многие авторы сомневаются в обязательности образования нитрозотиолов для вазодилатирующей эффективности нитратов.

Другой нитровазодилататор, **молзидомин**, метаболизируя в печени до своего активного метаболита SIN -1, стимулирует выработку эндотелием специфического ЭДРФ. ЭДРФ (идентичный NO) напрямую стимулирует гуанилатциклазу ГМК, приводя к их расслаблению и вазодилатации. Путь от лекарства к стимуляции гуанилатциклазы короче и не связан с внутриклеточными превращениями. На этом основании было предположено, что молзидомин не должен вызывать толерантности. Однако специальные исследования доказали, что это не так. Молзидомин также вызывает “привыкание” и со временем теряет свою вазодилатирующую активность.

Отсюда можно сделать вывод, что теория толерантности к нитратам, связанная с истощением свободных SH-групп, выглядит весьма сомнительной. Поэтому сегодня господствует точка зрения, что толерантность к нитровазодилататорам может быть связана с рефлекторным повышением гормонов (САС, РААС и др.). Одним из способов предотвращения толерантности к нитратам является применение ИАПФ. Если бы теория толерантности, связанная с истощением сульфгидрильных групп, была верна, то ИАПФ каптоприл, имеющий в своей молекуле SH-группу, превосходил другие ИАПФ по способности прерывать толерантность к нитратам. Практика же показала идентичность разных по химической структуре ИАПФ в прерывании толерантности к нитропрепаратам. К другим возможным механизмам толерантности к нитратам относят потерю чувствительности гуанилатциклазы, увеличение объема внутрисосудистой жидкости и оксидативный стресс, преобразующий нитраты в пероксинитриты, которые резко повышают чувствительность ГМК к вазоконстрикторным агентам.

Так или иначе, но нитраты и молзидомин, как подробно обсуждалось в разделе 7.1.4, снижают уровень венозного возврата и перегрузку малого круга кровообращения, практически не влияя на артериолярный тонус и не изменяя величины СВ. В табл. 16 на стр. 218 были представлены гемодинамические эффекты ИСДН и молзидомина.

ИСДН (нитросорбид), применявшийся в дозах от 120 мг (40 мг 3 раза) до 240 мг (60 мг 4 раза), в среднем 136 мг/сут, выглядел как типичный венозный вазодилататор. Венозный тонус достоверно снижался на 30%, при этом уменьшалась перегрузка малого круга кровообращения и ДЗЛА на 33%. Больные субъективно чувствовали уменьшение одышки, хотя около 40% пациентов при применении таких высоких доз ощущало головные боли. Артериолярный тонус снижался мало и СВ не изменялся (см. табл. 17 на стр. 222).

В настоящее время ИСДН доступен в виде **кардикета, изокета, изомака -ретарда** и др.

В последние годы в клинике, как мы уже упоминали, применяется новый нитровазодилататор **ИСМН (моно мак, мнотинкве, эфокс, изомонит гексал ретард и др.)**. Этот препарат не метаболизирует в печени, быстро достигает высокой концентрации в плазме и имеет большую продолжительность действия. Это позволяет применять ИСМН в дозах 20 - 40 мг дважды, а ретардные формы даже 1 раз в сутки.

Молзидомин (корватон) исследовался в двух дозах – 12 мг/сут (4 мг 3 раза) и 24 мг/сут (8 мг/сут 3 раза). В малых дозах он действовал как венозный вазодилататор (снижение венозного тонуса на 22% и ДЗЛА на 20%). При двукратном увеличении дозы препарата проявилось его артериолодилатирующее действие (снижение артериолярного тонуса на 14% и адекватное увеличение СИ на 12%). При этом венодилатирующее действие не менялось. **Это типично для нитровазодилататоров: при низких дозах они увеличивают растяжимость вен и не влияют на тонус артериол, при увеличении дозы их венодилатирующее действие не усиливается, но они начинают снижать артериолярную вазоконстрикцию.** Поэтому при применении нитровазодилататоров важно решить, с какой целью вы их будете применять – для симптоматического улучшения у больных с перегрузкой малого круга (обычно используется в острых ситуациях) или как системный вазодилататор (практически не используется), или просто как симптоматическое средство для купирования стенокардии у больных с ХСН ишемической этиологии.

Важно помнить, что, несмотря на более чем столетнюю историю, **нитраты ни при одной патологии, тем более при ХСН, не показали способности улучшать прогноз больных.** Ретроспективный анализ применения вазодилататоров у больных с клинически выраженной ХСН (II - IV ФК), проводившийся в отделе сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава РФ, выполненный на материале 464 больных, показал достоверное увеличение риска смерти у больных с клапанными пороками сердца на 33% ($p < 0,001$), а у больных с ДКМП на 17% (недостоверно). В группе пациентов с ишемической этиологией ХСН, у которых как раз логично и требуется назначение нитропрепаратов, риск смерти, хотя и недостоверно, увеличивался на 15% (рис. 76). Причем видно, что смертность через 2 года лечения в группе лечения нитратами составляла 64% против 45% в группе контроля ($p = 0,07$).

Поэтому в любом случае их применение будет симптоматическим, а следовательно, вряд ли есть необходимость стремиться к назначению очень высоких дозировок этих препаратов больным с ХСН. Кроме того, у 80% больных через несколько недель лечения разовьется толерантность к действию нитровазодилататоров, и их применение станет бесполезным.

Более того, в 90-е годы, в “эру ИАПФ”, включение вазодилататоров в комплекс терапии ХСН становится совсем сомнительным, так как приводит к дополнительному снижению АД и вынужденному уменьшению дозировок ИАПФ. Анализ крупных исследований по применению ИАПФ: (SAVE с каптоприлом, SOLVD с эналаприлом, TRACE с трандолаприлом, GISSI 3 с лизиноприлом) показал, что добавление нитратов к ИАПФ не меняет прогноз. В исследовании SMILE с зофеноприлом прогноз при присоединении нитратов достоверно ухудшался (рост смерти с 8,3 до 15,7%, $p=0,02$). Другими словами, ни от нитратов как таковых, ни от их комбинации с ИАПФ не следует ждать улучшения течения и прогноза декомпенсации.

При лечении острой левожелудочковой недостаточности применение внутривенных форм нитратов (чаще всего нитроглицерина) по сей день является одним из основных видов борьбы с сердечной астмой и отеком легких. **Нитроглицерин (перлинганит, нитро, нитро мак и др.)** обычно выпускается в ампулах, на которых указано количество миллиграммов препарата. После разведения в физиологическом растворе (200,0 - 400,0) вводится внутривенно капельно медленно, начиная со скорости 0,8 - 1,2 мкг/кг/мин с последующим повышением темпа инфузии на 1 мкг/ кг/ мин до достижения оптимальной скорости. Критериями оптимальной скорости введения препарата считается снижение ЦВД на 50% от исходного или до величины 5 мм рт.ст. или снижение ДЗЛА на 50% от исходного или до величины 12 мм рт.ст. При этом системное АД не должно снижаться ниже 85/60 мм рт.ст. Врачи отделений неотложной кардиологии очень часто прибегают к одновременной инфузии нитроглицерина и положительных инотропных агентов (допамина, добутамина). Это полностью оправдано, так как нитроглицерин слабо влияет на артериолярный тонус и не увеличивает СВ. Следует лишь помнить, что при высоких темпах введения указанных инотропных препаратов будет проявляться их а-стимулирующее действие, которое нивелирует вазодилатирующие эффекты комбинации препаратов. Эффект нитроглицерина проявляется уже в первые минуты и продолжается в течение всей инфузии. В экстренной ситуации, до налаживания должного гемодинамического контроля и подготовки к инфузии препарата, можно использовать сублингвальную форму препарата, назначаемую больному под язык каждые 15 мин (конечно, при контроле АД).

Последним препаратом из группы нитровазодилататоров является мощнейший вазодилататор, неорганический нитрит **нитропруссид натрия.** Этот препарат (см. рис. 75 на стр. 227) прямо стимулирует выработку NO в ГМК как артериол, так и венул, вызывая системную вазодилатацию. В отличие от нитроглицерина нитропруссид натрия не только разгружает малый круг кровообращения, но и увеличивает СВ. Однако контроль за его действием должен быть тщательным, так как за счет артериолодилатации препарат может

сильно снижать АД. Принципы введения и методы контроля такие же, как для нитроглицерина. В последние годы нитропруссид натрия применяется реже в связи с токсичностью и способностью метаболизировать с образованием цианидов и тиоцианатов.

!

ПВД (нитраты) не влияют на прогноз больных с ХСН или даже ухудшают его (у больных с пороками сердца). Кроме того, дополнительное (к ИАПФ) назначение нитратов может усугублять снижение АД. Это не позволяет достигать оптимальных доз ИАПФ. Поэтому нитраты в комплексном лечении ХСН должны применяться так редко, как это возможно. Показанием к применению нитратов является лишь выраженная стенокардия, при которой доказано положительное действие нитровазодилататоров.

Большим подспорьем в лечении острой левожелудочковой недостаточности является внутривенное введение лазикса. Нет ничего удивительного в том, что мы обратились к этому вопросу в главе, посвященной венозным вазодилататорам. **Исследования, проводившиеся нашей группой 20 лет назад, убедительно доказали наличие выраженного венодилатирующего действия у внутривенной формы лазикса (рис.77).** Как видно, немедленный клинический эффект внутривенного введения лазикса (некоторые пациенты ощущают его буквально “на игле”) связан не с диуретическим действием, которое развивается через несколько десятков минут, а с существенным увеличением растяжимости венул, наблюдающимся уже в первые 3 - 5 мин. Как видно, венодилатирующая фаза действия лазикса продолжается 40 - 50 мин и в первые 15 мин после инъекции наблюдается максимальная скорость падения ЦВД, отражающая величину венозного возврата крови к сердцу. Затем, после появления диуретического эффекта, начинающегося, как правило, через 30 мин, наблюдается второй пик снижения ЦВД, как отражение продолжающейся разгрузки сердца. О двухфазности действия лазикса должны помнить все врачи, работающие в ургентной медицине. Улучшение клинического состояния больного с сердечной астмой после внутривенного введения лазикса не гарантирует стабильности эффекта. Если диуретическое действие не наступит, после окончания венодилатирующей фазы действия лазикса отек легких может повториться. Мы неоднократно наблюдали таких больных. Поэтому “золотым правилом”, особенно для врачей скорой медицинской помощи, является необходимость дожидаться диуретического действия лазикса. Только после этого можно быть уверенным в достаточности предпринятых мер

7.2.3. Амиодарон в лечении ХСН

Наиболее изученным является производное бензофурана амиодарон, единственный (за исключением БАБ) антиаритмик, который подробно исследовался в длительных контролируемых исследованиях у больных, пренесших ОИМ и имеющих симптомы ХСН. В целом доступны для анализа данные 13 исследований, включивших более 6500 пациентов, при длительности наблюдения от 1 года до 5 лет. Из 13 протоколов в 8 амиодарон исследован у больных после ОИМ, многие из которых находились в состоянии декомпенсации (5100 больных), и в 5 препарат назначали для лечения желудочковых нарушений ритма сердца при ХСН (1452 больных). Несмотря на разнонаправленные результаты отдельных исследований, метаанализ позволяет выявить положительное действие амиодарона на выживаемость больных с ХСН. Снижение риска смерти по всей группе составило 13% ($p=0,03$), а внезапной смерти – 29% ($p=0,0003$). Среди больных с ХСН снижение общей смертности составило 17% и было достоверным, а уменьшение риска внезапной смерти составило 23% и чуть не достигло достоверности ($p=0,06$). По результатам исследований GESICA и CHF-STAT определено, **что наибольший эффект амиодарон оказывает у больных с неишемической этиологией ХСН. Однако и для**

других пациентов с ХСН при появлении опасных для жизни желудочковых аритмий в качестве средства выбора нужно предпочесть амиодарон, максимально эффективный и относительно безопасный. Особенно вероятен эффект амиодарона у больных с исходно имеющимися пробежками желудочковой тахикардии.

Главным ограничением к применению амиодарона является большое количество побочных эффектов, встречающихся при его длительном применении. Все побочные эффекты терапии амиодароном можно разделить на опасные для жизни или кардиальные, связанные с проаритмическим действием, и экстракардиальные.

Учитывая, что основой действия амиодарона как антиаритмика III класса является селективное удлинение реполяризации и потенциала действия, проявлением его эффекта является удлинение интервала QT. Однако это может сопровождаться появлением собственных желудочковых аритмий с меняющейся проводимостью, получивших название **torsades de pointes** (в русскоязычной литературе – **тахикардия типа пируэта** как неверный перевод с французского). Эти злокачественные аритмии являются главным осложнением терапии антиаритмиками III класса. Более того, имеются сведения, что некоторые антиаритмики III класса могут провоцировать подобные проаритмии у больных с ХСН с гораздо большей вероятностью, чем у недекомпенсированных пациентов. Амиодарон имеет наименьший риск развития таких желудочковых аритмий – 1,6% против 3,4 % у соталола и около 9% у “чистых” антиаритмиков III класса (ибутилид, дофетилид, азимилид).

Амиодарон отличается прежде всего тем, что он, строго говоря, имеет свойства антиаритмиков всех четырех классов: кроме удлинения реполяризации, он блокирует натриевые токи (аналогично антиаритмикам I класса), является частичным БАБ, симпатолитиком и блокатором медленных КК. Кроме того, амиодарон нарушает превращение тироксина в трийодтиронин. С одной стороны, это частично дополняет антиаритмические свойства препарата, но с другой – чревато нарушениями функции щитовидной железы. Скорее всего, благодаря своему уникальному механизму действия амиодарон и отличается от других препаратов III класса меньшим числом кардиальных побочных эффектов при сохраняющейся в условиях декомпенсации антиаритмической активности.

Следует помнить, **что амиодарон медленно накапливается в организме и постепенно выводится** (в сроки до нескольких недель после прекращения лечения). Поэтому это не средство скорой помощи, хотя в экстренных ситуациях можно воспользоваться внутривенным введением препарата. Для более быстрого достижения оптимальной концентрации ранее существовали специальные схемы насыщения амиодароном. При сердечной недостаточности использование насыщающих доз должно быть очень осторожным. Максимально допустимый режим – 600 мг в течение 5 - 7 дней с последующим переводом сразу на поддерживающую дозу 200 мг/сут. При таких невысоких поддерживающих дозировках никаких перерывов в лечении амиодароном не требуется. Необходимо лишь не забывать, что при появлении побочных реакций и отмене амиодарона больной должен минимум 7-10 дней находиться под наблюдением, пока не произойдет достаточного уменьшения его концентрации в плазме крови.

К сожалению, часто **ограничением к лечению амиодароном, особенно при ХСН, является развитие многочисленных и разнообразных экстракардиальных побочных эффектов.** Считается, что 75% больных, принимающих амиодарон в течение 5 лет, страдают от каких-либо осложнений, связанных с приемом препарата. Наиболее типичные побочные реакции: гипотиреоз (7,0%; в 5,9 раза чаще, чем на плацебо), гипертиреоз (1,4%; в 2,5 раза чаще, чем на плацебо), нейропатии (0,5%; в 2,8 раза чаще, чем на плацебо), легочные инфильтраты (1,6%; в 3,1 раза чаще, чем на плацебо), брадикардия (2,4%; в 2,6 раза чаще, чем на плацебо) и нарушения функции печени (1,0%; в 2,7 раза чаще, чем на плацебо). К этому можно добавить из наиболее обычных реакций кератопатии и фотодерматоз. Считается, что инфильтративные изменения в легких,

частота встречаемости которых по результатам некоторых исследований превышает 5%, – наиболее серьезное осложнение лечения амиодароном, требующее немедленного прекращения приема препарата. Время возникновения инфильтративных изменений в легких варьирует от 6 дней (!) до 60 мес после начала приема амиодарона. При появлении инфильтратов в легких, после остановки лечения амиодароном рекомендуется назначение кортикостероидных гормонов, хотя эффективность такого лечения в контролируемых исследованиях не подтверждена.

Для минимизации этих и других побочных реакций амиодарон у больных с ХСН рекомендуется применять в малых дозах – 200 мг/сут. Кроме того, пациент, находящийся на длительном лечении амиодароном, должен не реже 3 раз в год наблюдаться у терапевта и окулиста. Однако и при применении невысоких доз амиодарона, к сожалению, сохраняется риск развития побочных реакций. Так, в Европейском исследовании по применению амиодарона у больных после инфаркта миокарда (ЕМИАТ) амиодарон применяли в суточной дозе 200 мг, и при этом число отмен из-за побочных эффектов составило 38,5% против 21,4% на плацебо. В аналогичном Канадском исследовании (САМИАТ) суточная доза амиодарона составила 300 мг, но вновь число остановок лечения из-за побочных реакций оказалось выше в группе лечения амиодароном (26,2%), чем плацебо (13,2%).

7.2.4. Другие возможности антиаритмического лечения при ХСН

Особенно интересным представляется возможность сочетания свойств антиаритмиков II (БАБ) и III (амиодарон) классов в лечении ХСН, так как подобная комбинация потенциально способна повысить антиаритмический эффект и усилить антифибрилляторное действие, при минимизации риска развития проаритмических осложнений. Всегда считалось, что такое сочетание препаратов необходимо применять с осторожностью. Однако результаты применения подобной комбинации в лечении больных с ХСН дает пищу для размышлений. Анализ результатов исследований CIBIS и CIBIS II показал, что многие больные с ХСН, получавшие БАБ, одновременно лечились и малыми дозами амиодарона (200 - 300 мг). Результаты этих исследований продемонстрировали, что **сочетанное применение амиодарона с БАБ в лечении ХСН эффективнее, чем использование каждого из этих препаратов в отдельности, и не сопровождается ростом побочных реакций.** Это практическое подтверждение рекомендации по возможному использованию комбинации амиодарона с БАБ у пациентов с ХСН и опасными для жизни нарушениями сердечного ритма. Следует лишь помнить, что дозы БАБ должны титроваться очень медленно, а доза амиодарона не превышать 200, максимум 300 мг/сут. Кроме того, **необходим контроль за величиной скорректированного интервала QT.** Его величина 480 мс должна заставить быть на чеку, а при превышении 525 мс лечение амиодароном необходимо прервать.

При сложности или невозможности применения амиодарона в качестве антиаритмического средства можно использовать небольшие дозы **соталола (соталекса)**, объединяющего свойства β -блокатора - блокатора кальциевых КК (антиаритмика III класса). Препарат по антиаритмическому эффекту лишь незначительно уступает амиодарону, при этом лучше переносится и вызывает гораздо меньше побочных реакций. Следует лишь помнить о способности соталола в 4-5% случаев вызывать проаритмии, в том числе и желудочковую тахикардию с меняющейся проводимостью. Идеологически применение соталола близко к использованию комбинации амиодарона с БАБ, поскольку обеспечивает не только стабильный антиаритмический эффект, но и антифибрилляторное действие.

!

Антиаритмические средства используются лишь при сочетании ХСН с опасными для жизни желудочковыми аритмиями. В качестве средств выбора можно отметить амиодарон (кордарон), применяемый в дозах до 200 мг/сут, и соталол (соталекс),

назначаемый в дозах, начиная с 20 мг дважды в сутки, до максимально 160 мг дважды в сутки. Учитывая выраженные β -блокирующие свойства соталола, принцип медленного титрования дозы соответствует описанному для БАБ.

Рис. 76. Выживаемость больных с ИБС и ХСН III-IV ФК в зависимости от применения НИТРАТОВ



Рис. 77. Динамика растяжимости вен, скорости изменений ЦВД и диуреза после внутривенного введения лазикса больным с ХСН и признаками левожелудочковой недостаточности

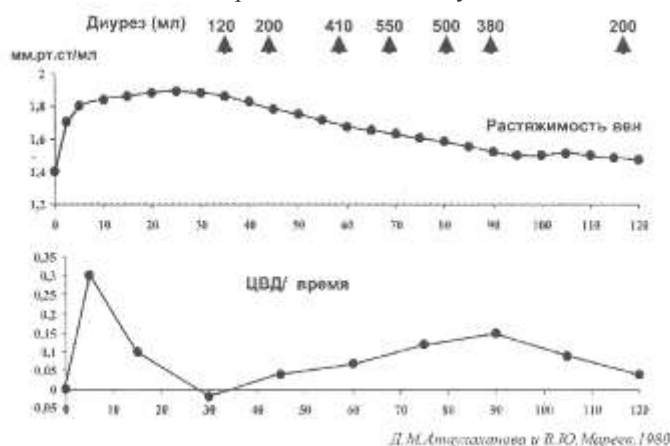
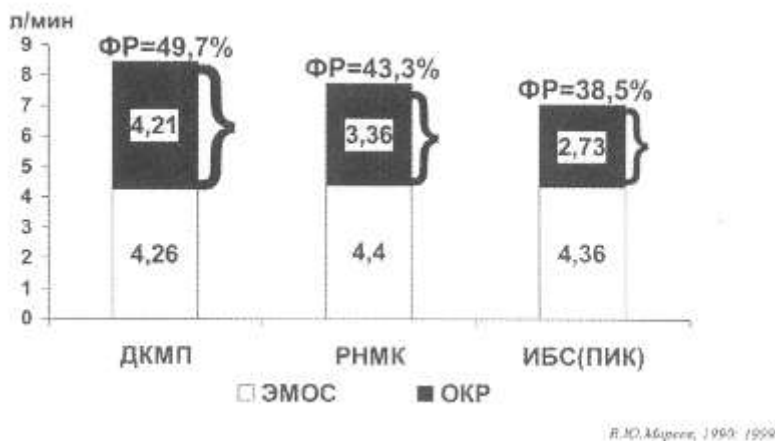


Рис. 78. Соотношения между эффективным минутным объемом сердца (ЭМОС) и объемом клапанной регургитации (ОКР) = фракция регургитации (ФР) при разных заболеваниях, сопровождающихся симптомами ХСН



7.2.5 Немедикаментозное воздействие на нарушения ритма при ХСН

Следует отметить, что в последние годы большое внимание уделяется немедикаментозным способам борьбы с опасными для жизни желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Основным способом такого лечения является имплантация кардиовертера - дефибриллятора (ИКД). Принцип этого устройства

близок к идее кардиостимулятора. Электроды, располагаемые в эндокарде, позволяют осуществлять контроль за внутрисердечной электрокардиографией (ЭКГ) и при появлении длительной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков устройство, располагаемое подкожно в области передней поверхности грудной клетки (чаще всего в подключичной области), производит разряд, позволяющий купировать приступ опасной для жизни аритмии. Хотя опыт использования таких устройств пока не очень велик, перспективность такого подхода для лечения критических больных очевидна.

В настоящий момент имеются результаты трех крупных исследований, в которых сравнивалась антиаритмическая терапия (в основном амиодарон и у части пациентов соталол) с ИКД среди пациентов с низкой ФВ. Первым был протокол **MADIT**, включивший 196 больных с постинфарктным кардиосклерозом, ФВ < 35% и непостоянными желудочковыми тахикардиями при суточном ЭКГ-мониторировании. В итоге в группе медикаментозного лечения было зафиксировано 39 смертей (27 сердечно-сосудистых), а в группе ИКД – 15 смертей (11 сердечно-сосудистых). Снижение риска смерти при применении ИКД составило 54% и было достоверным ($p=0,009$). В исследовании **AVID** обследовали 1016 пациентов с ФВ < 40%, имевших в анамнезе внезапную смерть или зафиксированную желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. Снижение риска смерти при применении ИКД в сравнении с антиаритмической терапией составило 39% через 1 год, 27% через 2 года и 31% через 3 года наблюдения. Преимущество ИКД было достоверным ($p < 0,02$). В третьем исследовании **SABG-RATCH** было обследовано 900 больных с ИБС, ФВ < 36%, имевших изменения на сигнал усредненной ЭКГ. В этом исследовании, продолжавшемся в среднем 32 мес, рассматривалась возможность профилактического использования ИКД. В итоге не было выявлено достоверных различий между антиаритмической терапией и постановкой дефибриллятора. Общее число смертей составило 101 в группе ИКД против 95 в группе медикаментозной терапии и 71 сердечно-сосудистая смерть против 72 в тех же группах соответственно.

Рис. 79. Влияние вазодилататоров на величину клапанной регургитации при ревматической (РНМК) и относительной (ОНМК) митральной недостаточности

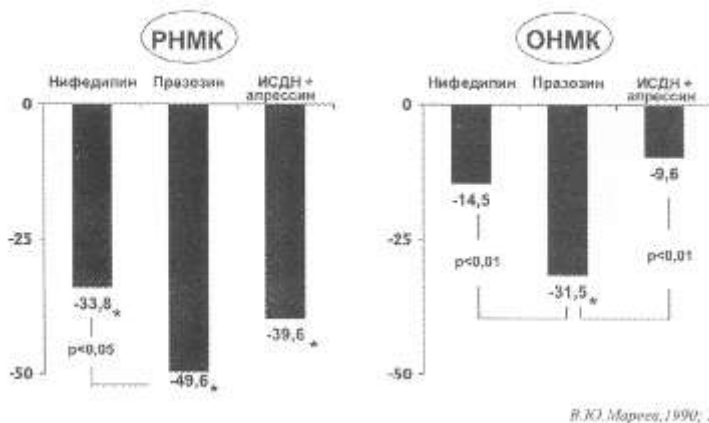


Рис. 80. Влияние вазодилататоров на сердечный индекс (СИ) и объем клапанной регургитации (ОКР) у больных с относительной недостаточностью митрального клапана при ДКМП и ИБС

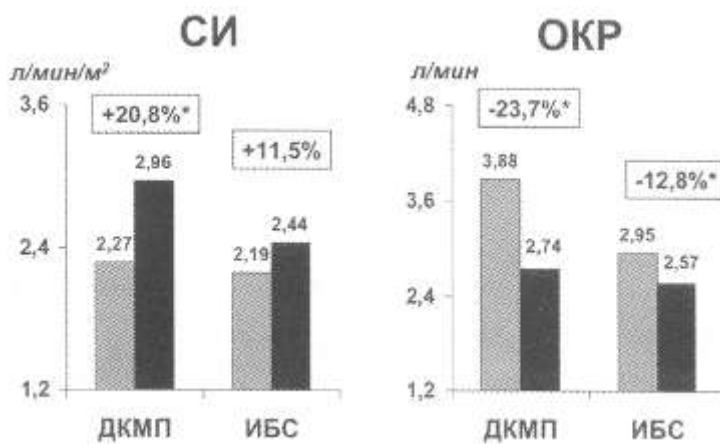


Рис. 81. Механизм действия дезагрегационных препаратов



Для окончательного ответа на вопрос о целесообразности и эффективности применения ИКД у больных с ХСН и риском внезапной смерти проводится исследование **SCD-HeFT**, предполагающее включение 2500 больных с ФВ < 35% и симптомами ХСН II - III ФК. В настоящий момент уже обследуется более 1700 пациентов. Однако даже сегодня можно констатировать, что применение ИКД позволяет снижать риск внезапной смерти декомпенсированных больных высокого риска (по крайней мере имевших внезапную смерть или фибрилляцию желудочков в анамнезе). Главной проблемой является фармакоэкономические показатели, так как стоимость этих устройств все еще очень высока. Кроме этого, нельзя рассматривать постановку ИКД как альтернативу антиаритмическому лечению. Дополнительное использование антиаритмиков позволяет снизить частоту разрядов ИКД в ответ на развитие опасных для жизни желудочковых аритмий и продлить эксплуатацию батарей и эффективной работы дефибриллятора. Лучшим дополнением к ИКД является соталол (соталекс), позволяющий достоверно уменьшать число и мощность разрядов ИКД. **7.3. Аспирин и другие дезагреганты**

7.3.1. Механизм действия и выбор дозы при ХСН

Аспирин, как хорошо известно, применяется в качестве одного из основных средств вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда. Задачей применения аспирина является нарушение повышенной агрегации тромбоцитов, которая играет существенную роль в развитии и прогрессировании коронарного синдрома. Как видно из рис. 81, конечным фактором, определяющим способность тромбоцитов к “склеиванию” и агрегации, являются специфические рецепторы, получившие название II бета - III альфа-рецепторов. Все стимулы, способные усиливать агрегацию тромбоцитов (АДФ, адреналин, серотонин, тромбин, коллаген, тромбоксан и др.), в конечном счете

активируют II бета - III альфа- рецепторы тромбоцитов. Исходя из этого, смысл использования антиагрегантов – это прерывание стимуляции специфических рецепторов тромбоцитов. В клинической практике используются препараты, влияющие на образование тромбксана (аспирин), на АДФ-стимулируемую агрегацию (тиклопидин и клопидогрель) и непосредственные блокаторы II бета - III альфа-рецепторов тромбоцитов. На рис. 81 точки приложения их действия обозначены цифрами 1, 2 и 3 соответственно. Как следует из рисунка, использование специфических блокаторов II бета - III альфа-рецепторов тромбоцитов выглядит наиболее обоснованным, так как позволяет блокировать агрегацию, стимулируемую любыми агентами, однако, к сожалению, на практике использование пероральных препаратов этого класса пока успехом не увенчалось. В подавляющем большинстве случаев основным антиагрегационным препаратом остается аспирин.

Как видно, основным компонентом биохимического каскада, приводящего к росту агрегации тромбоцитов, является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов под действием фосфолипазы А (ФЛа).

Основным механизмом действия аспирина является ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ), в результате чего нарушается синтез циклических эндоперекисей из арахидоновой кислоты (эта ступень для простоты изложения на рис. 81 устранена). В итоге нарушается синтез тромбксана в тромбоцитах (показано цифрой 1) и проявляются дезагрегационные свойства препарата. К сожалению, ингибирование ЦОГ аспирином сопровождается и нарушением синтеза простаглицина и вазодилатирующих простаглицидов (показано цифрой 1а). При ХСН этот эффект сам по себе может оказывать негативное действие на течение ХСН, приводя к усилению вазоконстрикции и уменьшению диуреза. Кроме этого, ряд эффектов основных средств лечения ХСН, прежде всего ИАПФ, реализуется через активацию синтеза простаглицлинов, стимулирующуюся брадикинином (см. рис. 24 на стр. 62). Поэтому с теоретических позиций сочетание аспирина, ИАПФ и диуретиков не выглядит оптимальным. **Аналогичным негативным действием могут обладать и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), имеющие основной действия ингибирование ЦОГ (диклофенак, индометацин, ибупрофен и др.).**

Особенную важность при применении аспирина у больных с ХСН приобретает выбор оптимальных дозировок. Существуют обоснованные предположения о том, что для достижения необходимого дезагрегационного эффекта достаточно очень малых доз аспирина (до 75 мг). Аспирин необратимо блокирует активность ЦОГ, а тромбоциты как безъядерные клетки не могут ее ресинтезировать, что обеспечивает длительный антиагрегационный эффект малых доз препарата. Более того, результаты клинических исследований подтверждают эти предположения. Аспирин в дозах от 0,5 до 1,5 г позволяет на 21% снизить риск инфаркта, инсульта и смерти из-за тромбозов, при дозах от 160 до 325 мг – на 28%, а при дозировках менее 160 мг – на 26%, причем все различия статистически недостоверны. В то же время при использовании малых доз аспирина (показано цифрой 1 на рис. 81) его влияние на системный синтез простаглицина значительно ослабевает, что выгодно для больных с ХСН. Таким образом, **пациентам, перенесшим ОИМ и имеющим признаки ХСН, можно рекомендовать использование малых доз аспирина (75 - 150 мг).** В качестве таких препаратов целесообразно использовать аспирин кардио (таблетки по 100 мг и 300 мг) и **тромбо АСС** (таблетки по 50 и 100 мг), которые легко дозировать у кардиологических больных.

7.3.2. Эффективность аспирина при ХСН

Специальных исследований по применению аспирина при ХСН не проводилось, однако значительная база данных из крупных исследований по ХСН с другими препаратами позволяет сделать некоторые заключения. Так, в исследовании SAVE с каптоприлом было показано, что применение аспирина ассоциировалось со снижением

риска инсульта на 56%, причем этот эффект был более выражен у пациентов с низкой ФВ < 28%. В самом крупном исследовании SOLVD с эналаприлом (более 6500 больных) более 3000 пациентов одновременно лечились аспирином. Прием аспирина ассоциировался не только со снижением риска тромбоэмболических осложнений (на 53% у женщин и на 23% у мужчин), но и с достоверным уменьшением риска смерти (на 18%). При этом достоверно уменьшалась частота внезапных смертей на 22%, в то время как смертность от прогрессирования ХСН снижалась недостоверно (на 8%). Представленные данные позволяют говорить о целесообразности назначения аспирина больным с ХСН и подтверждают необходимость сохранения его в комплексе лечения пациентов, у которых после перенесенного инфаркта миокарда развивается декомпенсация сердечной деятельности. Но нельзя забывать, что при ХСН, требующей назначения ИАПФ и мочегонных, эффект которых может ослабевать на фоне лечения аспирином, перед врачом стоит дилемма: что важнее - профилактическое или лечебное действие аспирина или возможная потеря эффективности основных средств лечения декомпенсации.

7.3.3. Взаимодействие аспирина и ИАПФ

Как уже не раз упоминалось, 90-е годы в лечении ХСН являются “эрой ИАПФ”, поэтому каждый препарат, который может претендовать на место в списке средств лечения декомпенсации, должен быть исследован на предмет его взаимодействия с ИАПФ. Несмотря на столь значимые положительные результаты, достигаемые при назначении аспирина, в последние годы развернулась дискуссия о том, что при сочетанном применении аспирина и АПФ эти препараты могут ослаблять и даже полностью нивелировать положительные свойства друг друга.

7.3.3.1. Теоретические предпосылки негативного взаимодействия ингибиторов ЦОГ с основными средствами лечения ХСН

Теоретической предпосылкой к этому явилась способность аспирина блокировать синтез вазодилатирующих простанидов и простаглицина, играющих важную роль в эффектах ИАПФ, а также активных диуретиков и альдактона. Так, в когортных и ретроспективных контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что аспирин (в дозах выше 300 мг) и другие НСПВП (индометацин, диклофенак, ибупрофен и др.) способны более чем в 2 раза увеличивать риск декомпенсации у больных с ХСН и являются причиной 19% от всех случаев декомпенсации больных с ХСН. Причем у пожилых больных риск задержки жидкости и обострения декомпенсации возрастает. Это привело к выводу, что **применение аспирина в высоких дозах, а также индометацина, диклофенака и других НСПВП в лечении ХСН противопоказано.**

Это крайне важная проблема, учитывая частоту использования НСПВП в реальной жизни. Однако создается впечатление, что эта проблема в скором времени может быть разрешена. В 90-е годы было доказано, что в организме имеется две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Первая и основная изоформа поддерживает синтез простагландинов и простаглицина, которые определяют основные физиологические функции организма (рис. 82). Для ХСН важнейшее значение имеют диурез, вазодилатация и антипролиферация. Однако в клинике не меньшее значение придается их способности нормализовывать функцию слизистой желудка. Вторая изоформа экспрессирует только при стимуляции и является основным медиатором воспаления. Как видно, в качестве агонистов выступают провоспалительные цитокины (IL -1, ФНО α) и ростовые факторы. Антагонистами являются противовоспалительные цитокины (IL-4) и глюкокортикоиды, что, в частности, объясняет механизм их противовоспалительного действия. Из рис. 82 очевидно, что изолированное блокирование ЦОГ-2 может позволить достигнуть желаемого противовоспалительного эффекта и избежать негативных реакций, прежде всего обострения декомпенсации и поражения желудочно-кишечного тракта.

Рис. 82. Механизм действия НСПВП и их взаимодействия с основными средствами лечения ХСН

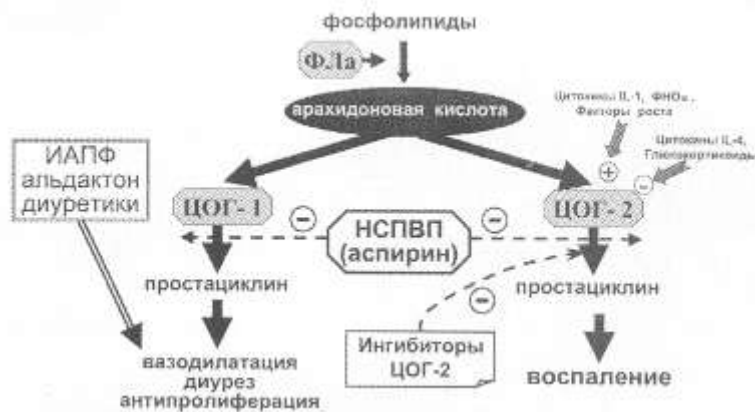
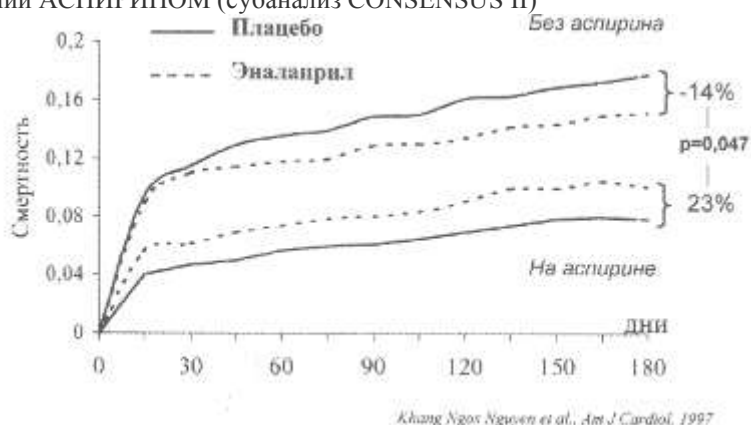


Рис. 83. Влияние ЭНАЛАПРИЛА на общую смертность больных ОИМ в зависимости от сопутствующей терапии АСПИРИНОМ (субанализ CONSENSUS II)



Всем известные НСПВП, такие как аспирин, диклофенак, индометацин, ибупрофен и др., являются неселективными ингибиторами обеих изоформ ЦОГ. Поэтому их применение чревато развитием язв желудка, задержкой жидкости и потерей эффективности ИАПФ. Выходом из положения может быть использование селективных антагонистов ЦОГ, недавно появившихся в клинической практике (см. рис. 82). Первым был препарат мелоксикам, блокирующий ЦОГ -2 в 3 раза сильнее, чем ЦОГ-1. Однако наиболее интересными выглядят препараты целекоксиб (целебрекс) и рофекоксиб (виокс), позволяющие блокировать ЦОГ-2 в 375 раз сильнее, чем ЦОГ-1, т.е. представляющие собой высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы - 2. Применение этих препаратов можно считать средством выбора в лечении воспалительных процессов у больных с выраженной ХСН.

Для аспирина как неселективного ингибитора ЦОГ выход, как говорилось выше, видится в использовании малых дозировок, позволяющих блокировать синтез тромбксана (цифра 1 на рис. 81), мало нарушая образование ПГ Е и простаглицлина. Однако и при использовании малых доз аспирина эффективность ИАПФ может снижаться. В частности, в только что опубликованном исследовании было показано, что даже 75 мг аспирина на 55% снижает вазидилатацию периферических артериол больных с ХСН в ответ на введение арахидоновой кислоты (А.Р.Дэвис и соавт., 2000). При дозе 300 мг это снижение составляет 59%. Представленные сведения свидетельствуют о том, что надежды на большую эффективность малых доз аспирина в плане блокады тромбксана, а не простаглицлина, могут оказаться необоснованными.

7.3.3.2. Результаты исследований по совместному применению аспирина и ИАПФ при лечении ХСН

Первой публикацией, подтвердившей негативное взаимодействие аспирина и ИАПФ, был ретроспективный анализ исследования CONSENSUS II (рис. 83). На материале более чем 6000 больных очевидна негативная роль аспирина в действии ИАПФ. В группе

пациентов, не получающих аспирин, смертность при лечении эналаприлом ниже, а среди больных, дополнительно лечатся аспирином, положительный эффект ИАПФ пропадает и смертность даже выше, чем в группе плацебо. Было продемонстрировано, что сочетание эналаприла с аспирином являлось независимым предиктором смерти больных с постинфарктным кардиосклерозом ($p=0,047$).

Похожие результаты были получены при ретроспективном анализе результатов исследования SOLVD. Положительное влияние аспирина проявлялось лишь у больных, не получавших эналаприл, и полностью исчезало в группе лечения ИАПФ. Интересной была оценка и обратного взаимодействия. Назначение эналаприла сопровождалось достоверным снижением риска смерти больных с ХСН на 23%, при этом на 29% возрастал шанс остаться в живых, не иметь обострения ХСН и не быть госпитализированным. Применение же эналаприла вместе с аспирином приводило хотя и к недостоверному, но росту риска смерти на 10%, а шанс остаться в живых и не быть госпитализированным увеличивался только на 19%. Таким образом, налицо явные негативные последствия сочетания аспирина и ИАПФ. Аналогичные результаты были получены и в некоторых других исследованиях.

Однако в 1999 г. были опубликованы и противоположные сведения. Из базы данных международного исследования по применению бенazeфибрата, включающей более 11700 больных, было выделено 1247 пациентов с ИБС, получавших ИАПФ, а 618 (50%) из них одновременно лечились аспирином. У 464 из этих пациентов имелась клинически выраженная ХСН и 221 (47%) из них дополнительно к ИАПФ получали аспирин. Анализ показал, что при комбинированной терапии ИАПФ + аспирин риск смерти пациентов с ИБС снижался на 27%, что достоверно больше, чем при изолированном назначении ИАПФ (19%). Аналогично у больных с ХСН назначение ИАПФ позволяло снизить риск смерти на 24%, а дополнительное включение в комплекс терапии аспирина увеличивало шанс на лучший прогноз (снижение риска смерти на 34%).

Таким образом, **однозначного ответа на вопрос, ослабляют ли малые дозы аспирина эффект ИАПФ у пациентов с ХСН, в настоящее время нет**, и для его решения требуются специальные проспективные исследования.

Однако уже сегодня очевидно, что больным с ХСН, нуждающимся в антиагрегационной терапии, гораздо безопаснее назначать не аспирин, а препараты с другим механизмом действия, не связанным с ЦОГ. К таким средствам относятся блокаторы АДФ-индуцированной агрегации тиклопидин (тиклид) и клопидогрель (плавикс).

Тиклид выпускается в виде таблеток по 250 мг и применяется в суточной дозе 500 мг, назначаемой обычно в 2 приема.

Плавикс выпускается в таблетках по 75 мг и назначается в этой дозе однократно в сутки. Интересно, что плавикс в дозе 75 мг сравнивался с аспирином (300 мг/сут) в крупном (более 19 000 больных), многоцентровом, длительном (1,9 года) рандомизированном исследовании CAPRIE. Результаты этого исследования показали, что клопидогрель (плавикс) превосходил аспирин и дополнительно на 8,7% снижал риск инсульта, инфаркта или других сердечно-сосудистых смертей у больных с ИБС.

Единственным ограничением к применению тиклида или плавикса может быть более высокая стоимость лечения по сравнению с аспирином. Но для больных с ХСН замена аспирина на дезагреганты с другим механизмом действия выглядит наиболее оправданной среди всех других пациентов.

7.3.4. Аспирин в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений

Еще одна область возможного применения аспирина – профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией. Как известно, мерцательная аритмия встречается почти у половины пациентов с ХСН. При этом риск

тромбоэмболических осложнений и инсультов у таких пациентов увеличивается от 2,3 до 6,9 раза.

Метаанализ исследований с аспирином включил более 2500 больных и продемонстрировал минимальную эффективность этого вида терапии в качестве профилактики инсультов. Общая смертность при применении аспирина снизилась с 12,9 до 12,1%, а число инсультов с 11,5 до 9,8%. Эти изменения статистически недостоверны. Однако при этом и количество кровотечений при применении аспирина не изменилось. Можно констатировать, что применение аспирина в качестве профилактики инсультов у больных с ХСН неэффективно и не может быть рекомендовано к практическому использованию.

В группе больных, перенесших ОИМ, назначение аспирина более оправдано. Так, в исследовании AMIS аспирин достоверно уменьшал число инсультов с 0,6 до 0,4%, хотя и не снижал смертность. При этом риск геморрагий достоверно возрастал с 0,6 до 1,1%. В другом крупном исследовании PARIS (более 3000 больных после ОИМ) аспирин достоверно уменьшал риск инсультов с 1,1 до 0,6%. При этом ни смертность, ни частота кровотечений достоверно не менялись.

Следует отметить, что не все ответы на вопросы о целесообразности применения аспирина при ХСН могут быть даны сегодня. Требуется проведение специальных исследований, которые позволят дать более четкие рекомендации для назначения аспирина в различных клинических ситуациях больным с декомпенсацией.



Аспирин применяется в малых дозах (75 - 150 мг/сут) у пациентов с ХСН, в основном на почве постинфарктного кардиосклероза. Особенностью может быть тот факт, что аспирин ослабляет положительное действие ИАПФ. В качестве профилактики тромбоэмболических осложнений применение аспирина эффективно только у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. При ХСН из дезагрегантов более оправдано применение тиклида или плавикса.

7.4. Непрямые антикоагулянты

Вопрос о целесообразности применения непрямых антикоагулянтов весьма сложен. С одной стороны, при ХСН имеются показания к назначению оральные антикоагулянтов, а с другой – их применение не безопасно и предполагает адекватный контроль. К сожалению, в России проблема с назначением непрямых антикоагулянтов решается очень плохо.

Во-первых, у врачей терапевтов, да и у многих кардиологов нет традиций и приверженности к использованию препаратов этого класса.

Во-вторых, в России не получил распространения самый популярный в мире антикоагулянт - варфарин. Этот препарат, являющийся производным кумарина, с 80-х годов практически стал синонимом непрямых антикоагулянтов.

В-третьих, в России далеко не во всех лабораториях измеряется основной показатель эффективности терапии антикоагулянтами, рекомендованный комитетом экспертов ВОЗ, Международное нормализованное отношение – (МНО).

Однако при желании все эти трудности преодолимы:

- знания об эффективности оральных коагулянтов и стремление к лучшим результатам лечения, в том числе и больных с ХСН, могут изменить отношение врачей к этому виду терапии;

- из кумариновых производных в России имеется синкумар, а в недалеком будущем появится и варфарин;

- измерение МНО не требует каких-либо дополнительных затрат в сравнении с измерением более привычного протромбинового индекса.

Почему же вообще возник вопрос о назначении непрямых антикоагулянтов больным с ХСН? Ответ прост: само наличие ХСН, при которой развивается дилатация камер сердца, нередко сопровождается появлением тромбов в полостях сердца. Это определяет повышенный риск тромбоэмболических осложнений, в том числе смертельных и приводящих к развитию инсульта.

По результатам исследования SOLVD, включившего более 7000 больных с начальными признаками декомпенсации (I - II ФК), годовая частота инсультов составила 1,2%. При умеренной и выраженной ХСН II - III ФК (V-HeFT I и II) частота инсультов составляла 1,8% в год. При тяжелой ХСН III-IV ФК частота инсультов возрастала до 3,5% (PROMISE) и даже до 4,6% (CONSENSUS). Иными словами, имеется прямая зависимость между тяжестью декомпенсации и ростом тромбоэмболических осложнений и инсультов.

Специальных исследований по применению варфарина при ХСН не проводилось, и имеющиеся данные основаны на ретроспективном анализе крупных протоколов по лечению ХСН, в которых непрямые антикоагулянты выступали в роли дополнительного лечения.

В исследовании SOLVD 861 больной находился на терапии варфарином, что сопровождалось достоверным снижением риска смерти больных с ХСН на 24%, связанным с приемом антикоагулянта. В двух других небольших исследованиях применение варфарина ассоциировалось со снижением риска инсультов соответственно с 3,5 до 0% и с 4 до 1%. Однако в других протоколах варфарин не оказывал влияния на частоту тромбоэмболий и инсультов, а в исследовании V-HeFT в группе варфарина число инсультов было даже выше, чем в контроле.

Из представленных данных очевидно, что, несмотря на возможные перспективы, проблема назначения оральных антикоагулянтов пока далека от окончательного разрешения.

Гораздо более очевидны показания к применению варфарина у больных, перенесших ОИМ. По данным исследования WARIS, на материале 1200 больных было показано, что варфарин в сравнении с плацебо (при достижении величины МНО 2,7-4,8) достоверно снижал не только частоту инсультов (на 50%), но и риск повторных инфарктов миокарда (на 34%) и общую смертность (на 34%). В другом крупном исследовании ASPECT, включившем 1400 больных, перенесших ОИМ и получавших лечение варфарином (МНО=2,8-4,8) в сравнении с плацебо, эти результаты были подтверждены. Хотя показатель смертности менялся недостоверно, риск повторного инфаркта миокарда снижался на 53%, а частота инсультов уменьшалась с 0,8 до 0,4%. В обоих исследованиях варфарин повышал риск кровотечений (в исследовании ASPECT с 1,1 до 4,3%), что еще раз подтверждает необходимость контроля антикоагулянтной терапии.

Большое внимание должно быть уделено и назначению непрямых антикоагулянтов у больных с ХСН и мерцательной аритмией, когда риск тромбоэмболий многократно возрастает.

Метаанализ крупных контролируемых исследований, включивших 2900 больных, показал, что варфарин существенно и достоверно уменьшал частоту инсультов с 8,8 до 3,4% ($p < 0,0001$) и смертность с 12,1 до 6,3% ($p < 0,01$) у больных с мерцательной аритмией. Однако при этом увеличивался и риск кровотечений с 1,7 до 2,7% ($p < 0,05$). Представленные результаты позволяют отнести непрямые антикоагулянты к эффективному способу профилактики тромбоэмболий, инсультов, внезапной смерти при ХСН и мерцательной аритмии.

Группой риска, для которой применение непрямых антикоагулянтов становится необходимым, можно считать больных с ХСН старше 65 лет при наличии мерцательной аритмии, тромбоэмболий в анамнезе и признаках тромбоза ЛЖ, когда опасность тромбоэмболий увеличивается в 4-7 раз. Но этот вид терапии небезопасен из-за возможности появления кровотечений (в том числе и интракраниальных гематом). Эти осложнения наиболее опасны у пожилых больных, у которых применение

антикоагулянтов особенно необходимо. Образно говоря, врач должен пройти по лезвию – предотвратить развитие тромбозов, не вызывая побочных реакций. Оптимальным способом контроля за эффективностью лечения антикоагулянтами является контроль за величиной МНО. Величина этого показателя 2,0 - 3,0 свидетельствует о хорошей дозе варфарина (или других антикоагулянтов), а величина МНО выше 3,5 служит сигналом опасности кровотечений.

7.5. Кортикостероиды

Кортикостероиды используются как вспомогательные средства у больных с гипотонией (систолическим АД ниже 90 мм рт.ст.), особенно при необходимости назначения ИАПФ и БАБ. Оптимальной является доза преднизолона до 30 мг/сут. При обострении декомпенсации преднизолон может вводиться внутривенно капельно, особенно перед назначением высоких доз диуретиков. Продолжительность терапии от 1-2 нед до 2 мес и до достижения оптимальных доз ИАПФ и/или БАБ. В дальнейшем дозировки преднизолона медленно ступенчато снижаются по обычной методике. Следует помнить о повышенном риске желудочно-кишечных кровотечений у больных с ХСН, получающих терапию кортикостероидами.

Мы касались проблемы назначения кортикостероидов, когда обсуждали проблему лечения ХСН, протекающей с упорной гипотонией, и при лечении рефрактерного отека. Другого самостоятельного значения применение этого вида терапии в комплексе лечения декомпенсированных больных не имеет.

7.6. Статины

Назначение статинов актуально у больных с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, при наличии у них гиперхолестеринемии. Как известно, эти препараты являются эффективным средством вторичной профилактики. Применение статинов у пациентов с ХСН специально не изучалось. Более того, при проведении исследований со статинами ХСН всегда считалась противопоказанием к включению больных в протокол. Это связано с серьезными нарушениями функции печени при ХСН. Как известно, точкой приложения действия статинов является синтез холестерина клетками печени. При этом одним из главных побочных эффектов может быть нарушение функции гепатоцитов и рост трансаминаз. Поэтому риск назначения холестеринснижающей терапии больным с ХСН, которые и так нередко имеют повышенный уровень трансаминаз, гораздо выше, чем в популяции.

С другой стороны, сложен и контроль уровня холестерина. При серьезной декомпенсации развитие мускулатурного цирроза печени может сопровождаться нарушениями синтеза холестерина. В таких случаях низкий уровень холестерина является предиктором неблагоприятного течения ХСН.

Единственным свидетельством профилактической роли статинов в развитии ХСН служат результаты исследования 4S, в котором 4444 больных после перенесенного инфаркта миокарда получали симвастатин (зокор) или плацебо в течение 5 лет. В начале исследования пациенты по условиям отбора не имели признаков ХСН, однако за 5 лет наблюдения признаки декомпенсации развились более чем у 350 пациентов. При этом симвастатин снижал риск появления ХСН на 23% ($p=0,015$).

Раздел 8. Заключение.

Алгоритмы лечения ХСН

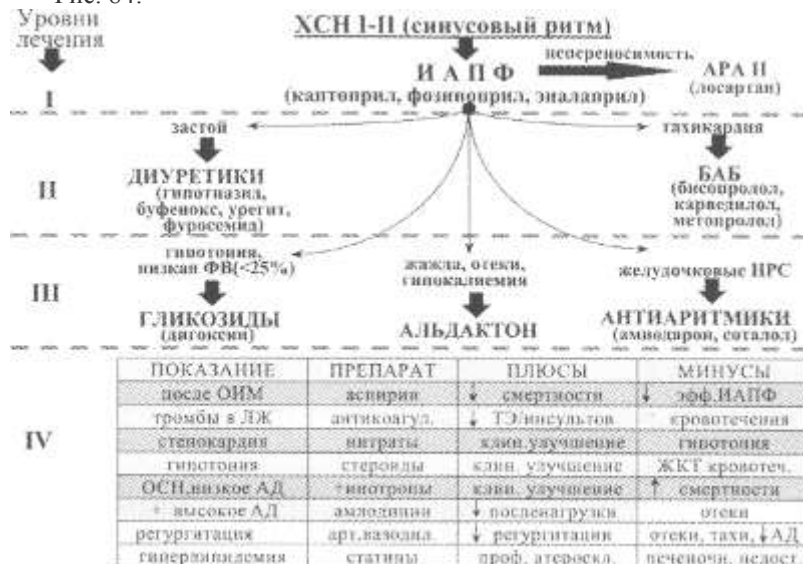
Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев

В настоящем материале мы ставили перед собой задачу изложения принципов рационального лечения ХСН на рубеже веков. С одной стороны, нам хотелось систематически изложить принципы лечения, основываясь на принципах <медицины доказательств>, с другой - создать прототип некоего рекомендательного документа, расширенных рекомендаций по лечению декомпенсации сердечной деятельности. Для России это едва ли не первая попытка создать подобную книгу. Основная задача, которую мы ставили перед собой, - это знакомство возможно более широкого круга **практикующих врачей, тех, кто ежедневно непосредственно лечит больных с ХСН**, с достижениями кардиологии последних лет. Поэтому не удалось уйти от возможно несколько трудных для практических врачей теоретических предпосылок к каждому виду лечения ХСН. Однако, зная на личном опыте, по многочисленным лекциям, прочитанным врачебной аудитории нашей страны, степень подготовки и заинтересованности российских врачей в знаниях современной теории и практики диагностики и лечения ХСН, мы думаем, что эти фрагменты не затруднят, а, наоборот, облегчат восприятие материала. Для тех, кто захочет воспользоваться лишь самыми короткими сведениями, мы на протяжении всего текста выделили жирным шрифтом ключевые моменты, а восклицательными знаками на полях отмечены положения, вошедшие в Российский формуляр по лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

В заключение мы попытались создать наиболее типичные алгоритмы лечения больных с ХСН, иллюстрирующие в сжатой форме текст настоящих рекомендаций.

Во всех примерах лечение ХСН разделено на четыре уровня, подразумевающих сравнительную ценность и необходимость применения разных классов лекарств. **К первому уровню** относятся основные, необходимые, обязательные для всех больных препараты. **Ко второму** - также основные средства лечения ХСН, показанные большинству пациентов. **К третьему** - дополнительные средства лечения ХСН, использующиеся лишь при наличии специальных показаний, возникающих у меньшей части пациентов. **К четвертому** - вспомогательные средства лечения ХСН, применение которых диктуется лишь определенными клиническими ситуациями, в том числе и развитием острой сердечной недостаточности (ОСН). Терапия четвертого уровня назначается при строгой оценке возможных противопоказаний и осложнений, возникающих при использовании этих лекарств и их сочетаниях с основными препаратами для лечения ХСН.

Рис. 84.



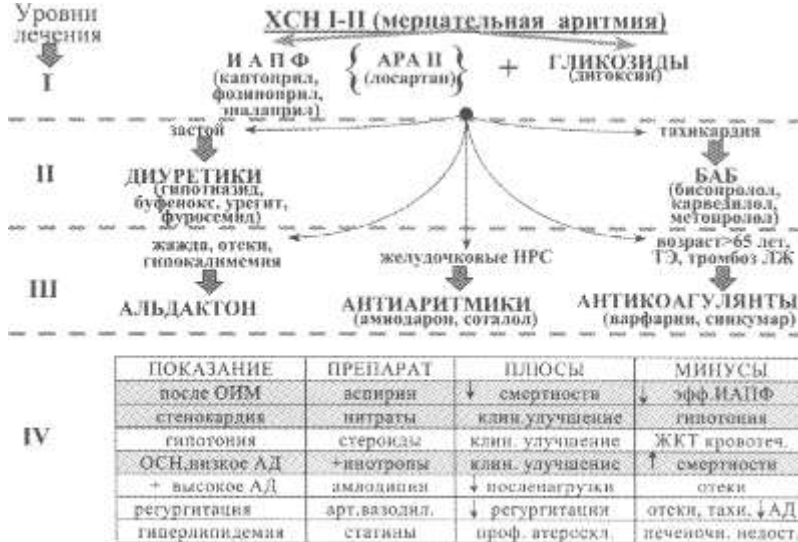
На рис. 84 представлен алгоритм лечения больного с умеренной степенью ХСН (I-II ФК) и синусовым ритмом.

Как видно, на первом уровне терапии необходимо назначение ИАПФ (каптоприла = капотена, фозиноприла = моноприла, эналаприла = ренитека, энапа, периндоприла = престариума и др.), являющихся основными средствами терапии ХСН. При плохой переносимости ИАПФ и развитии серьезных побочных реакций (кашель, азотемия, гиперкалиемия, гипотония) ИАПФ могут быть заменены на АРА II (лосартан = козаар, валсартан = диован и другие).

На втором уровне к монотерапии могут быть добавлены еще два препарата, относящихся к основным средствам лечения ХСН. При развитии застойных явлений - это диуретики, начиная с тиазидных препаратов в невысоких дозах. При синусовой тахикардии и склонности к нарушениям сердечного ритма добавляются БАБ (бисопролол = конкор, карведилол = дилатренд или метопролол замедленного высвобождения = беталок ЗОК) осторожно, начиная с малых доз и с медленным их повышением.

Лишь на третьем уровне терапии при низкой ФВ ЛЖ, гипотонии и отсутствии выраженного клинического улучшения от проводимого лечения может добавляться четвертое основное средство лечения ХСН дигоксин. Дозы должны колебаться от 0,125 до 0,25 мг при строгом контроле за ритмом сердца. Здесь же, на третьем уровне лечения, при наличии упорных застойных явлений и гипокалиемии к терапии может добавляться альдактон (для длительного лечения в дозах 25 - 50 мг/сут). А упорные желудочковые нарушения сердечного ритма могут потребовать использования антиаритмиков (амиодарона или соталола).

Рис. 85.
Уровни лечения



И, наконец, четвертый уровень подразумевает применение дополнительных препаратов, диктуемое определенными клиническими ситуациями. Эти возможности суммированы в таблице на рис. 84, в которой имеет место наличие показаний к применению, возможные плюсы и минусы дополнительных средств лечения ХСН. Следует помнить, что назначение этих препаратов должно быть строго обосновано, так как комбинированная терапия на первых трех основных уровнях лечения уже может включать до 6 препаратов.

На рис. 85 представлен алгоритм лечения больного с умеренной ХСН и мерцательной аритмией.

Как видно, к средствам первого выбора относятся ИАПФ или АРА II в комбинации с сердечными гликозидами, переместившимися с третьего уровня терапии на первый. Второй уровень не отличается от такового у пациентов с синусовым ритмом. Это диуретики при появлении застойных явлений и БАБ при упорной тахикардии, сохраняющейся после применения дигоксина.

На третьем уровне альдактон и антиаритмики, так же как и при синусовом ритме. Кроме того, повышенная опасность тромбоэмболических осложнений может потребовать дополнительного назначения оральных антикоагулянтов (или аспирина).

Таким образом, трем основным уровням лечения ХСН может соответствовать до 7 препаратов. Поэтому, как уже говорилось выше, переход на четвертый уровень лечения должен быть строго обоснован и эта необходимость не должна подвергаться сомнениям.

Рис. 86.



На рис. 86 показан алгоритм лечения пациента с тяжелой ХСН (III - IV ФК) и с синусовым ритмом.

В этом случае все пациенты обязаны получать ИАПФ (за исключением случаев плохой переносимости, когда они могут быть заменены АРА II) плюс активные диуретики (нередко их сочетание).

На втором уровне добавляется альдактон, при упорных отеках, жажде и гипокалиемии, причем иногда он становится даже на первый уровень как составная часть диуретической терапии. В таком случае доза альдактона составляет не 25 - 50 мг/сут, а 200 - 250 мг/сут.

На втором же уровне при упорной тахикардии и низкой ФВ могут быть добавлены БАБ и/или сердечные гликозиды. Порядок назначения этих двух классов лекарств зависит от исходной ФВ и уровня АД. Чем ниже эти показатели, тем опаснее назначать БАБ без "прикрытия" гликозидов.



На третьем уровне может потребоваться проведение специальных мероприятий в связи с рефрактерными отеками: включение в комплекс терапии диакарба, альбумина, пункции брюшной, плевральной или перикардиальной полостей и, наконец, изолированная ультрафильтрация. У очень тяжелых и гипергидратированных больных эти процедуры могут перемещаться на второй и даже на первый уровень лечения.

Кроме того, на третьем уровне при опасных желудочковых аритмиях целесообразно применение антиаритмиков. У пожилых больных с наличием внутрисердечного тромбоза и особенно при наличии тромбоемболий (ТЭ) в анамнезе - антикоагулянтов.

Терапия четвертого уровня, как и на предыдущих схемах, представлена в таблице на рис. 86.

Наконец, наиболее неблагоприятная группа пациентов с тяжелой ХСН и мерцательной аритмией. Алгоритм лечения таких пациентов представлен на рис. 87.

На первом уровне три препарата ИАПФ (или АРА II при плохой переносимости ИАПФ) + диуретики + сердечные гликозиды.

На втором уровне при упорном отечном синдроме добавляется альдактон, а при недостаточной эффективности на третьем уровне диакарб, альбумин, стероиды или механическое или экстракорпоральное удаление жидкости. В особо тяжелых случаях декомпенсации все эти процедуры могут составлять первый, обязательный уровень лечения ХСН. На втором уровне при упорной тахикардии добавляются БАБ, начиная с очень малых доз, при систолическом АД не менее 85 мм рт.ст.

На третьем уровне при опасных для жизни аритмиях может потребоваться назначение амиодарона, а при повышенном риске ТЭ - антикоагулянтов. Схема назначения, показания

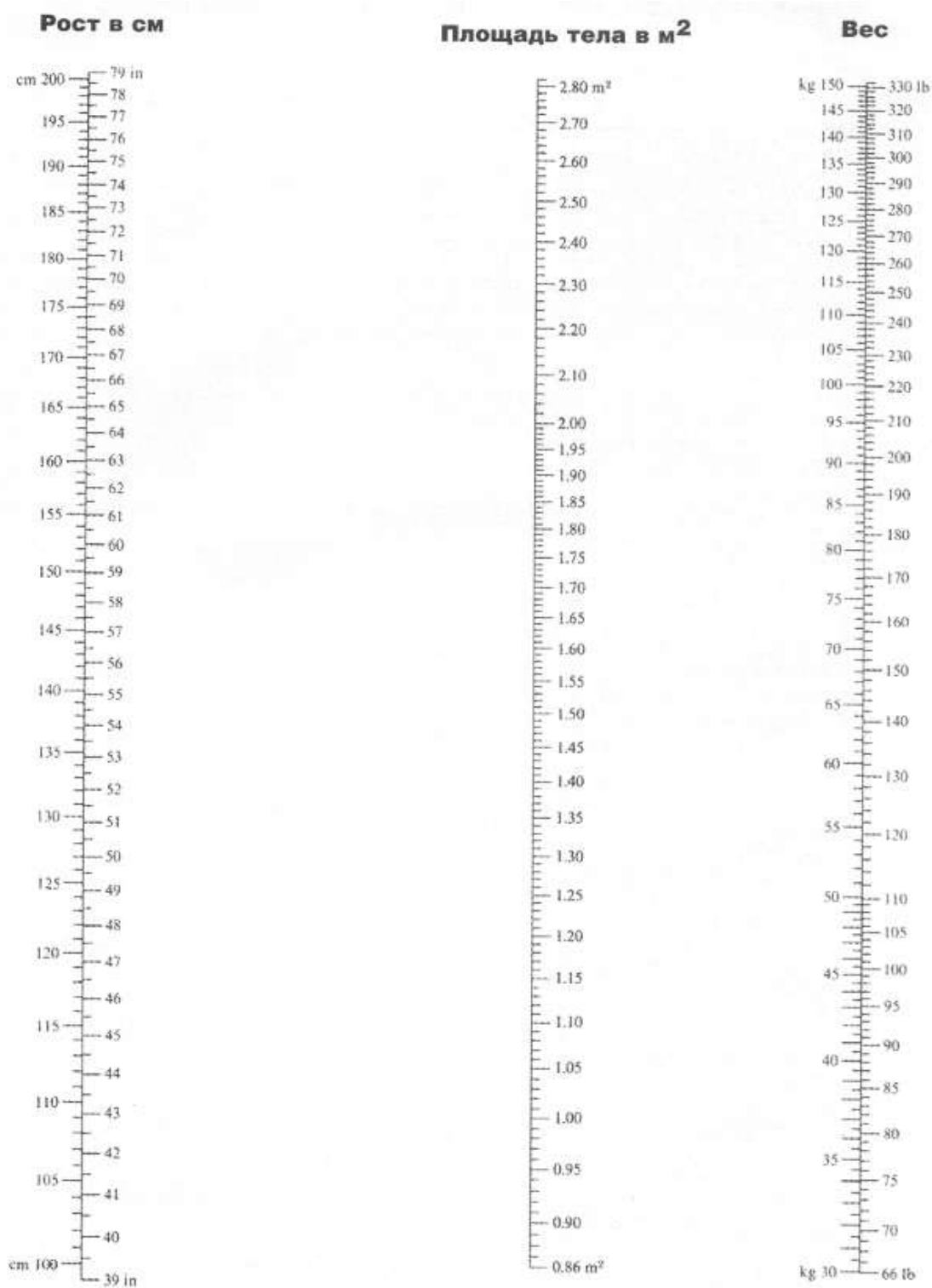
и возможные противопоказания к препаратам четвертого уровня представлены в таблице на рис. 87.

Мы надеемся, что эти четыре алгоритма помогут разобраться в стадийности лечения различных форм ХСН, так как далеко не у всех врачей присутствует четкое представление о принципах рационального лечения сердечной декомпенсации. Кроме того, эти четыре схемы призваны в сжатой форме объединить все разделы данной книги, посвященной рациональной терапии синдрома ХСН.

Естественно предполагать, что не все вопросы, возникающие в повседневной практике, получили ответы, поэтому мы будем благодарны за любые отклики, комментарии, дополнения и вопросы, которые позволят расширить существующие рекомендации по лечению декомпенсации сердечной деятельности. Жизнь не стоит на месте, ежегодно в мире проводится большое количество новых исследований, на основании результатов которых меняются взгляды на лечение сердечно-сосудистых заболеваний. То, что еще вчера казалось невозможным, к примеру, применение бета-адреноблокаторов для лечения ХСН, сегодня становится рутинной практикой. Безусловно, в ближайшие годы наши представления обязательно изменятся. Однако мы постарались наиболее тщательно изложить базовые принципы, которые в ближайшее время и будут определять рациональную тактику лечения ХСН.

Приложение 1. Номограмма для определения площади тела

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев



Приложение 2.Список основных клинических исследований, встречающихся в тексте

Член-корр. РАН, проф. Ю.Н. Беленков, проф. В. Ю. Мареев

1. **AIRE** - Acute Infarction Ramipril Efficacy study. (Исследование с рамиприлом у больных, перенесших ОИМ и с признаками острой СН)
2. **AMIS** - Aspirin Myocardial Infarction Study. (Исследование эффективности аспирина у больных, перенесших ОИМ)
3. **ANZ** - Australia and New Zealand heart failure study. (Исследование с карведилолом у больных с ИБС и начальными стадиями ХСН)
4. **ALLHAT** - The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Исследование по лечению АГ ИАПФ лизиноприлом, БМКК амлодипином и β -адреноблокатором доксазазином в сравнении с диуретиком хлорталидоном у больных, половина из которых дополнительно лечится правастатином)
5. **ASPECT** - Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (Исследование по эффективности антикоагулянтов во вторичной профилактике у больных, перенесших ОИМ)
6. **ATLAS** - Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival trial (Сравнительное исследование высоких и обычных доз лизиноприла в лечении ХСН)
7. **AVID** - Antiarrhythmics Vs Implantable Defibrilators (Сравнительное исследование по применению антиаритмиков (амиодарон и соталол) или имплантируемых кардиовертеров-дефибриляторов у больных с жизнеугрожающими аритмиями)
8. **BEST** - Beta blocker Evaluation of Survival Trial (Исследование по применению бучиндолола в лечении ХСН)
9. **ВНАТ** - β -blocker Heart Attack Trial (Исследование по применению пропранолола у больных после острого ИМ)
10. **САВГ-PATCH** - Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch (Исследование по профилактическому использованию имплантируемых дефибриляторов кардиовертеров у больных с риском аритмий после сердечной хирургии)
11. **САМИАТ** - Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (Канадское исследование по применению амиодарона у больных после ОИМ)
12. **САРРИЕ** - Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (Сравнительное исследование двух дезагрегантов [аспирина и клопидогрел] во вторичной профилактике у больных, перенесших ОИМ)
13. **CAST** - Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (Исследование по применению антиаритмиков I класса [энкаинида, флекаинида и морицизина] у больных, перенесших ОИМ)
14. **ССС** - Chinese Cardiac Study - 1 (Китайское исследование по применению каптоприла у больных, перенесших ОИМ)
15. **CHARM** - Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (Исследование АРА кандесартана у больных с ХСН, в том числе с сохраненной систолической функцией ЛЖ)

16. **CHF STAT** - Congestive Heart Failure: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (Исследование по применению амиодарона у больных с ХСН и риском желудочковых нарушений ритма сердца)
17. **CIBIS** - Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (Исследование по применению бисопролола у больных с ХСН)
18. **CIBIS II** - Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (Второе исследование по применению бисопролола у больных с ХСН)
19. **COMET** - (Сравнительное исследование по применению карведилола и метопролола у больных после инфаркта миокарда)
20. **CONSENSUS** - Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Скандинавское исследование по применению эналаприла у больных с тяжелой сердечной недостаточностью)
21. **COPERNICUS** - Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial (Исследование по применению карведилола у больных с тяжелой сердечной недостаточностью)
22. **DIG** - Digitalis Investigation Group (Исследование по применению дигоксина у больных с ХСН и синусовым ритмом)
23. **ELITE** - Evaluation of Losartan in The Elderly (Исследование по применению лосартана у пожилых больных с ХСН)
24. **ELITE II** - Evaluation of Losartan in The Elderly II (Второе исследование по применению лосартана у пожилых больных с ХСН)
25. **EMIAT** - The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (Европейское исследование по применению амиодарона у больных после ОИМ).
26. **FAMIS** - Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (Исследование по применению фозиноприла у больных после ОИМ с сохраненной функцией левого желудочка)
27. **FEST** - Fosinopril Efficacy / Safety Trial. (Исследование по применению фозиноприла у больных с ХСН)
28. **GESICA** - Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (Аргентинское исследование по применению амиодарона у больных с ХСН)
29. **GISSI-3** - Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico III (Итальянское исследование по применению лизиноприла и нитратов в лечении больных с ОИМ)
30. **GMT** - Gotenborg Metoprolol Trial (Исследование по применению метопролола у больных с ОИМ)
31. **HOPE** - The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (Исследование по применению рамиприла для профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности)
32. **IMPROVEMENT HF** - (Европейское исследование по улучшению диагностики и лечения ХСН)
33. **IMPRESS** - Inhibition of MetalloProteinase BMS-186716, Omipatrilat, in a Randomized Exercise and Symptom Study with Heart Failure (Сравнительное исследование ИВП омапатрилата и ИАПФ лизиноприла в лечении ХСН)
34. **MADIT** - The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (Сравнительное исследование по влиянию имплантируемых кардиовертеров дефибрилляторов и обычного лечения на прогноз больных с высоким риском внезапной смерти)
35. **MDC** - Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial (Исследование по применению метопролола в лечении больных с ДКМП и ХСН)
36. **MERIT-HF** - Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (Исследование по применению формы метопролола замедленного высвобождения в лечении больных с ХСН)
37. **NETWORK** - Clinical Outcome with Enalapril in Symptomatic Chronic Heart Failure (Сравнительное исследование по влиянию различных дозировок эналаприла на заболеваемость и смертность больных с ХСН)

38. **Norwegian Timolol Multicenter Study** - (Норвежское исследование по применению тимолола у больных с ОИМ)
39. **OCTAVE** - Omapatrilat Cardiovascular treatment Assessment versus Enalapril (Исследование безопасности применения ИВП омапатрилата в сравнении с ИАПФ эналаприлом в лечении больных с АГ)
40. **OPERA** - Omapatrilat in Persons with enhanced Risk of atherosclerotic events (Исследование по применению омапатрилата у больных с изолированной систолической гипертензией и риском ИБС)
41. **OPTIMAAL** - The Optimal Therapy in Myocardial Infarction With Te Angiotensine II Antagonist Losartan (Исследование по применению лосартана в сравнении с каптоприлом в лечении больных с ОИМ)
42. **OPTIME-CHF** - Outcomes of a Prospective Trials of IV Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (Исследование по применению внутривенной формы милринона в лечении обострений ХСН)
43. **OVERTURE** - Omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (Сравнительное исследование ИВП омапатрилата и ИАПФ эналаприла в лечении больных с ХСН)
44. **PARIS** - Persantine - Aspirin Reinfarction Study
45. **PICO** - Pimobendan in Congestive Heart Failure (Исследование по применению сенситизатора кальция пимобендана в лечении ХСН)
46. **PRAISE** - Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (Исследование по применению амлодипина в комплексном лечении ХСН)
47. **PRAISE II** - Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation II (Исследование по применению амлодипина в комплексном лечении больных с ДКМП и ХСН)
48. **PROFILE** - Prospective Randomised Flosequinan Longevity Evaluation (Исследование по применению флосеквинана в лечении ХСН)
49. **PROMISE** - Prospective Randomized Milrinon Survival Evaluation trial (Исследование по применению милринона в лечении ХСН)
50. **PROVED** - Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin (Исследование эффективности применения дигоксина при ХСН)
51. **RADIANCE** - Randomized Assessment of the effect of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme study (Исследование по влиянию прекращения лечения дигоксином на симптоматику больных с ХСН, получающих лечение ИАПФ)
52. **RALES** - Randomized Aldactone Evaluation Study (Исследование эффективности применения альдактона в комплексном лечении больных с тяжелой ХСН)
53. **RESOLVD** - Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (Сравнительное исследование применения АРА кандесартана, ИАПФ эналаприла и их комбинации у больных с ХСН, половина из которых находилась на лечении метопрололом)
54. **RUSSLAN** - (Российское исследование по применению сенситизатора кальция левозимендана у больных с ОИМ)
55. **4S** - Scandinavian Simvastatin Survival Study (Скандинавское исследование по применению симвастатина во вторичной профилактике у больных, перенесших ОИМ)
56. **SAVE** - Survival And Ventricular Enlargement study (Исследование по применению каптоприла у больных после ОИМ, имевших признаки дисфункции левого желудочка)
57. **SCD-HeFT** - Sudden Cardiac Death Heart Failure (Исследование по эффективности снижения риска смерти у больных с ХСН путем постановки имплантируемых кардиовертеров дефибриляторов)
58. **SMILE** - Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation (Исследование по применению зофеноприла в лечении больных с ОИМ)

59. **SOLVD-Prevention** - Studies of Left Ventricular Dysfunction (Исследование по применению эналаприла в лечении больных с дисфункцией ЛЖ без клинических признаков ХСН)
60. **SOLVD-Treatment** - Studies of Left Ventricular Dysfunction. (Исследование по применению эналаприла в лечении больных с дисфункцией ЛЖ с клинически выраженной ХСН)
61. **TRACE** - Trandolapril Cardiac Evaluation (Исследование по применению трандолаприла при ОИМ)
62. **US Carvedilol Heart Failure Study** (Американская программа по применению карведилола у больных с ХСН, состоявшая из четырех исследований)
63. **V-HeFT I** - Vasodilator-Heart Failure Trial I (Исследование ветеранской администрации по применению вазодилататоров [празозина или комбинации нитратов с апрессином] в лечении ХСН)
64. **V-HeFT II** - Vasodilator-Heart Failure Trial II (Второе исследование ветеранской администрации по сравнительному применению эналаприла и комбинации нитратов с апрессином в лечении ХСН)
65. **V-HeFT III** - Vasodilator-Heart Failure Trial III (Третье исследование ветеранской администрации по применению фелодипина в лечении больных с ХСН)
66. **Val-HeFT** - Valsartan Heart Failure Trial (Исследование эффективности совместного применения АРА валсартана и ИАПФ в лечении ХСН)
67. **VALIANT** - Valsartan in Acute myocardial infarction (Сравнительное исследование АРА валсартана, ИАПФ каптоприла и их комбинаций в лечении больных с ОИМ)
68. **WARIS** - Warfarin Reinfarction Study (Исследование по применению варфарина в качестве вторичной профилактики у больных после ОИМ)