

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ЭФФЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**
(методические рекомендации)

Самарканд – 2004

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

«Утверждаю»

Начальник Главного Управления
кадров и учебных заведений
МЗ РУз д.м.н. проф. Акилов Ф.А.



2004 г.

**ЭФФЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**
(методические рекомендации)

Самарканд – 2004

Самаркандский медицинский институт
Кафедра терапии №2 по подготовке врачей общей практики

Составители: Профессор, д.м.н. Хаитова Н.М.-заведующая
кафедрой терапии №2 по подготовке ВОП

к.м.н. Казимова Л.Ф. – доцент кафедры терапии
№2 по подготовке ВОП.

Рецензенты: Заслуженный деятель науки Узбекистана, профессор,
д.м.н. Вахобова У.К.

В методических рекомендациях даны современное определение и классификация хронической сердечной недостаточности, содержатся данные о факторах риска, патогенезе, клинике, лечении данной патологии. Особое место уделено проблеме повышения эффективности лечения хронической сердечной недостаточности, в том числе новым медикаментозным препаратам. Настоящие методические рекомендации предназначены для

терапевтов, врачей общей практики, а также будут полезны врачам других специальностей и студентам старших курсов медицинских институтов.

ААС – Американская ассоциация сердца

АГ – артериальная гипертензия

АКК – Американская коллегия кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИВП – ингибиторы вазопептидаз

ИМ – инфаркт миокарда

ЛЖ – левый желудочек

НЗМ – некоронарогенные заболевания миокарда

НУП – натрийуретический пептид

НЭП – нейтральная эндопептидаза

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САС – симпатико-адреналовая система

СН – сердечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

В последнее десятилетие хроническая сердечная недостаточность (ХСН) привлекает к себе повышенное внимание врачей и является одной из наиболее актуальных проблем практической кардиологии. Количество больных с ХСН, по данным эпидемиологических исследований, ежегодно возрастает, а среди причин на первое место выходит ишемическая болезнь сердца, в том числе перенесенный инфаркт миокарда.

В экономически развитых странах ХСН составляет 2,1%, при этом более 90% женщин и около 45% мужчин с ХСН – это пациенты старше 70 лет.

Общее постарение населения в развитых странах, успехи в лечении острого инфаркта миокарда и хронической ИБС, увеличение числа пациентов с артериальной гипертензией и кардиомиопатиями, особенно дилатационными, приводят к резкому росту числа больных с сердечной недостаточностью, причем как с явными клиническими проявлениями, так даже в большей степени со скрытыми доклиническими формами.

Еще раз следует отметить, что ИБС является основной причиной ХСН, это отчетливо продемонстрировано в классическом Фремингемском исследовании (1948-1988гг): на долю ИБС и артериальной гипертензии приходится 78% всех случаев данного осложнения.

В последние годы возросла роль некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ) как причины развития ХСН. Основными формами НЗМ, приводящими к тяжелой застойной сердечной недостаточности, являются диффузные миокардиты и дилатационная кардиомиопатия.

Так, по данным трёх крупных исследований – Фремингемского, SOLVD и DJG (1971, 1993, 1996), НЗМ являлись причиной ХСН в 5 (1971)-14,1% (1996) случаев.

Патогенез:

В 90-х годах XX века общепринятой теорией патогенеза СН стала нейрогормональная теория, основанная на представлении о чрезмерной активации при СН нейрогормональных систем – ренин – ангиотензин – альдостероновой (РААС) и симпатико – адреналовой (САС).

Три основных гормона (ангиотензин II, альдостерон и норадреналин), продуцируемые этими системами, ответственны за неуклонную гиперплазию и пролиферацию кардиомиоцитов, нарушение синтеза коллагена и избыточную продукцию стромы. Именно эти патофизиологические процессы приводят к ремоделированию миокарда и сосудов, развитию «гибернирующего» миокарда. Возникающая на этом фоне систолическая и диастолическая дисфункции ЛЖ в свою очередь потенцируют повышение активности ренин – ангиотензин – альдостероновой систем, замыкая тем самым патологический круг и поддерживая высокий потенциал повреждения миокарда и фатальных

аритмий. Важнейшая роль в этом патологическом процессе принадлежит повышенному уровню норадреналина, обуславливающему:

- 1) дисфункцию, некроз и апоптоз кардиомиоцитов;
- 2) гипертрофию миокарда;
- 3) увеличение ЧСС и укорочение диастолы;
- 4) рецидивирующую ишемию миокарда;
- 5) нарушения ритма;
- 6) изменение чувствительности и количества активных β -рецепторов в миокарде.

Таким образом, уменьшение ЧСС, удлинение диастолы и снижение повышенной активности норадреналина становится насущной задачей врача.

Эксперты Американской коллегии кардиологов (АКК) Американской ассоциации сердца (ААС) определяют СН как сложный клинический синдром, который может вызываться любым структурным или функциональным заболеваниями сердца, нарушающим способность желудочка наполняться кровью или изгонять ее.

В основе клинического синдрома СН могут лежать болезни перикарда, миокарда, эндокарда или крупных сосудов, однако у большинства больных с СН симптомы обусловлены нарушением функции левого желудочка (ЛЖ). СН может сопровождаться широким спектром нарушений функции ЛЖ, которые могут варьировать от преимущественно диастолической дисфункции (при нормальных размерах ЛЖ, нормальном его опорожнении, но нарушенном наполнении) до преимущественно систолической дисфункции (при значительной дилатации ЛЖ, гипокинезии стенок, но нормальном его наполнении). У многих больных с СН систолическая и диастолическая дисфункции сосуществуют. Отличительная особенность больных преимущественно систолической дисфункцией - сниженная фракция выброса ЛЖ (обычно меньше 40%). Напротив, у больных с преимущественно диастолической дисфункцией обычно изменены один или несколько показателей наполнения желудочков.

Течение СН у больных с преимущественно диастолической дисфункцией может отличаться от такового у больных с систолической дисфункцией и требовать иных подходов к лечению, поэтому диагностика и лечение ХСН, обусловленной диастолической дисфункцией, рассматриваются отдельно.

ИБС является причиной СН примерно у 2/3 больных с систолической дисфункцией ЛЖ. У остальных больных отмечаются неишемическая кардиомиопатия, которая может либо иметь определенную причину (например, АГ, болезнь щитовидной железы, клапанный порок, злоупотребление алкоголем или миокардит), либо не иметь явной причины (идиопатическая дилатационная кардиомиопатия).

Следует подчеркнуть, что СН не является эквивалентом кардиомиопатии или дисфункции ЛЖ; последние термины описывают возможные структурные причины развития СН.

В последнее время предпринимаются попытки использовать биохимические методы для диагностики дисфункции миокарда. Наиболее часто для дифференциальной диагностики одышки сердечного происхождения используется определение содержания предсердного и мозгового натрийуретических пептидов в плазме крови.

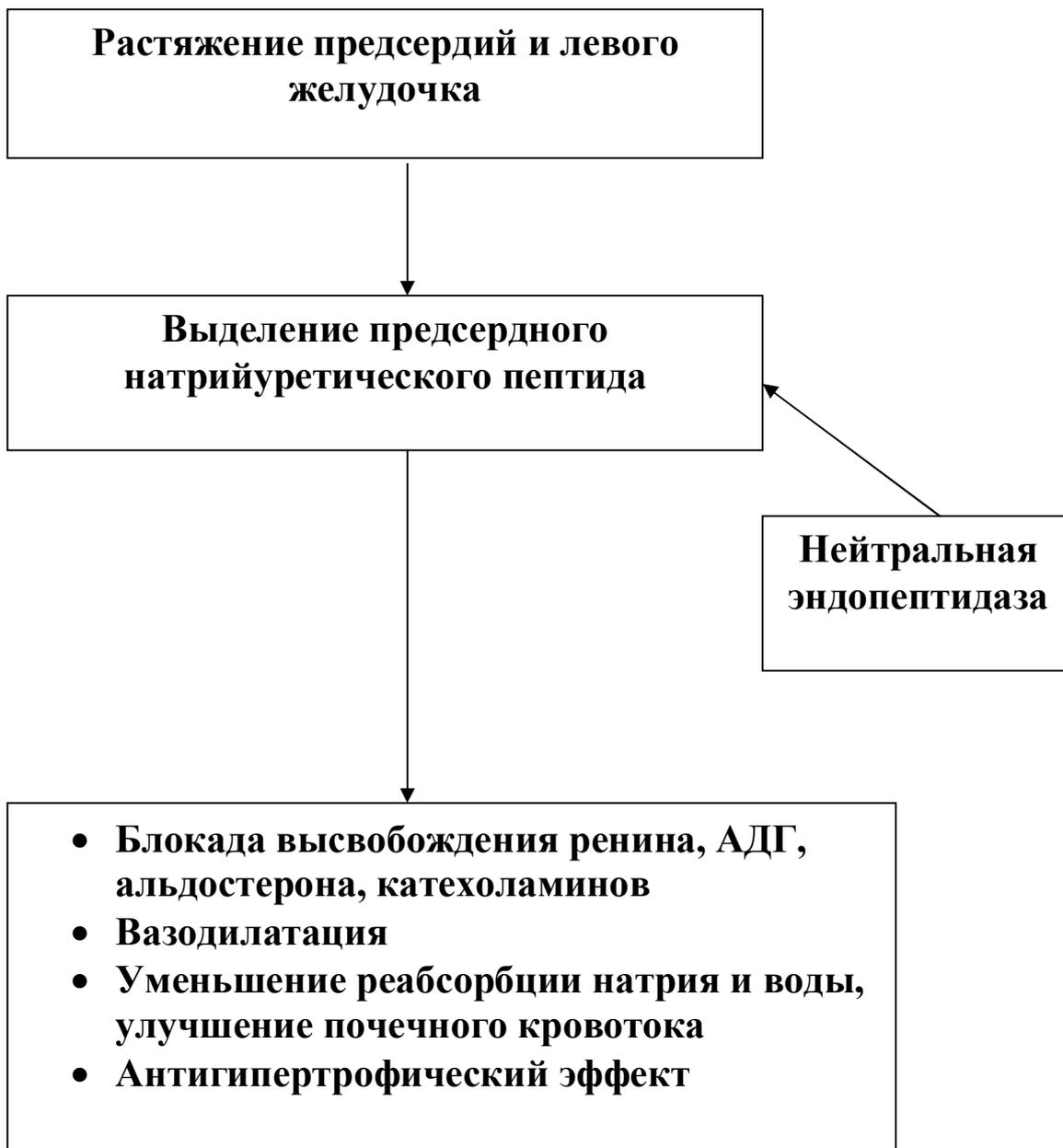
Как известно, различают 3 натрийуретических пептида (НУП) – А, В и С. НУП А – это новое название нейрогуморального вещества, высвобождаемого преимущественно из предсердий, а также из желудочков сердца. Он был открыт в 1981 г.

Натрийуретический пептид типа А является пептидом, состоящим из 28 аминокислотных остатков. Уровни натрийуретического пептида типа А повышены у больных с ХСН и коррелируют с тяжестью заболевания. Главным стимулом для секреции натрийуретического пептида типа А является напряжение стенок предсердий; меньшее значение, по-видимому, имеет повышенное внутрипредсердное давление. Физиологическая роль натрийуретического пептида типа А (а также пептида типа В) заключается в том, что они противодействуют задержке воды, вызываемой РААС, САС и аргинин – вазопрессином.

Для понимания роли натрийуретического пептида типа А в патогенезе ХСН важное значение имеют данные, свидетельствующие о том, что его плазменные уровни повышаются у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ без активации РААС. Следовательно, можно предполагать, что гиперсекреция натрийуретического пептида типа А замедляет появление клинических симптомов и признаков ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, подавляя активацию РААС.

По некоторым наблюдениям, уровни предсердного натрийуретического пептида у больных с ХСН имеют прогностическое значение. Так, в исследовании CON-SENSUS плазменные уровни предсердного натрийуретического пептида коррелировали со смертностью в группе больных с ХСН, получавших плацебо.

Схема 1. Роль НУП в патогенезе ХСН



Кроме того, определение его уровней рекомендуется для исключения сердечной недостаточности у больных с отечным синдромом. Циркулирующие уровни натрийуретического пептида типа В повышены у больных с дисфункцией ЛЖ, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений. Высвобождение натрийуретического пептида типа В прямо пропорционально степени перегрузки ЛЖ объемом или давлением. Плазменные концентрации натрийуретического пептида типа В являются независимым от других факторов показателем повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ и соответствуют функциональному классу больного с ХСН.

Недавно показано, что плазменные уровни натрийуретического пептида типа А и типа В коррелируют со степенью как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ.

Натрийуретический пептид типа С имеет структурное сходство с натрийуретическими пептидами типа А и типа В.

Натрийуретический пептид типа С оказывает сосудорасширяющее и антипролиферативное действие, однако в отличие от предсердного и мозгового пептидов он не обладает натрийуретическим действием. Его физиологическая роль неизвестна, но, учитывая его локализацию, предполагают, что он выполняет паракринную функцию, регулируя сосудистый тонус и рост гладкомышечных клеток.

Таким образом, в основном концентрации натрийуретических пептидов типа А и, особенно, типа В повышаются при повышении давления в полостях предсердий и желудочков при дисфункции ЛЖ и потому могут использоваться в качестве биохимического маркера сердечной недостаточности. В последние годы существенная роль в патогенезе ХСН придается ремоделированию сердца и сосудов, под которым понимают изменения в структуре и геометрии камер сердца, что чаще предшествует клиническому проявлению СН и может самостоятельно усиливать систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков, негативно влияя на качество жизни и выживаемость больных.

Кроме того, следует остановиться также на некоторых анатомо – морфологических особенностях, играющих несомненную роль в формировании СН при ХИБС. Следует отметить роль дистального коронарного атеросклероза с формированием диффузного кардиосклероза, т.е. того состояния, которое именуется в современной международной номенклатуре весьма дискуссионным термином «неишемическая кардиомиопатия».

Наконец, нельзя не указать на провоцирующую роль аритмий, особенно жизнеопасных желудочковых нарушений ритма высоких градаций. Аритмогенный фактор может играть важную, а иногда и самостоятельную роль в развитии и нарастании СН при ХИБС и ДКМП.

В течении ХСН эксперты АКК/ААС выделяют четыре стадии (табл.1).

Стадия	Характеристика	Примеры
<i>A</i>	Больные с высоким риском развития СН, поскольку у них имеется заболевание, которое тесно сочетается с развитием СН. У таких больных нет явных структурных или функциональных изменений перикарда, миокарда или клапанов сердца и никогда не было признаков или симптомов СН	Системная артериальная гипертензия: ИБС; сахарный диабет: терапия кардиотоксическими препаратами или злоупотребление алкоголем в анамнезе: острый ревматизм в анамнезе: кардиомиопатия в семейном анамнезе
<i>B</i>	Больные, у которых никогда не было признаков или симптомов СН, но имеется структурное поражение сердца, которое тесно сочетается с развитием СН	Гипертрофия или фиброз ЛЖ: дилатация ЛЖ или снижение его сократимости; бессимптомный клапанный порок сердца; инфаркт миокарда в анамнезе
<i>C</i>	Больные, у которых имеются или были в недавнем прошлом симптомы СН, связанные со структурным поражением сердца	Одышка или слабость, обусловленные систолической дисфункцией ЛЖ; бессимптомные больные, которые получают лечение в связи с имевшимися в прошлом симптомами СН
<i>D</i>	Больные с выраженным структурным поражением сердца или выраженными симптомами СН в покое, несмотря на максимальную медикаментозную терапию, которые требуют применения специальных методов лечения	Больные, которые часто госпитализируются в связи с декомпенсацией ХСН, больные, находящиеся в стационаре в ожидании трансплантации сердца; больные, которые получают непрерывные внутривенные инфузии негликозидных инотропных препаратов для ослабления симптомов СН или присоединены к аппарату искусственного кровообращения.

Диагностика

При инструментальном и биохимическом исследовании важное значение имеет диагностика сопутствующих заболеваний и, в особенности, болезней, которые могут симулировать симптомы и признаки сердечной недостаточности или способствовать ее декомпенсации (табл.2).

В тех случаях, когда диагноз сердечной недостаточности не вызывает сомнений, необходимо оценить тяжесть клинических симптомов и степень ограничения физической активности.

Таблица 2

Выявление заболеваний, которые могут симулировать сердечную недостаточность или вызывать ее обострение

Заболевания	Инструментальные и лабораторные методы, рекомендуемые для диагностики
Бронхо – легочные заболевания	Рентгенография органов грудной клетки Максимальная скорость выдоха (FEV), объем форсированного выдоха (FEV1) или функциональные легочные пробы общий анализ крови (для выявления вторичного эритроцитоза)
Болезни почек	Анализ мочи Биохимическое исследование крови (креатинин, мочевины, калий, натрий)
Болезни печени	Биохимическое исследование крови (альбумины, билирубин, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, щелочная фосфатаза)
Анемия	Общий анализ крови
Болезни щитовидной железы	Тироксин, триодтиронин, тиреотропный гормон

Основные биохимические и инструментальные методы, которые рекомендуется использовать при обследовании больного с подозрением на сердечную недостаточность, приведены в табл. 3.

Таблица 3

Рекомендуемые биохимические и инструментальные методы у больного с подозрением на сердечную недостаточность (М. Konstam и соавт.. 1994)

Метод диагностики	Находка	Возможный диагноз
Электрокардиография	Острые изменения сегмента ST и зубца T	Ишемия миокарда
	Мерцание предсердий, другая тахикардия	Заболевание щитовидной железы или сердечная недостаточность, вызванная быстрым ритмом сокращения желудочков
	Брадикардии	Сердечная недостаточность, вызванная медленным ритмом сердца
	Инфаркт миокарда в	Сердечная

	анамнезе (например, наличие патологических зубцов Q)	недостаточность, связанная с гибелью части сократительных волокон
	Низкие вольтажи зубцов R	Выпот в полость перикарда
	Гипертрофия левого желудочка	Диастолическая дисфункция левого желудочка
Общий анализ крови	Анемия	Сердечная недостаточность, вызванная или усугубляемая сниженной кислород - транспортной способностью крови
Анализ мочи	Массивная протеинурия	Нефротический синдром
	Эритроцитурия или цилиндрурия	Диффузный гломерулонефрит
Сывороточный креатинин	Повышенные уровни	Перегрузка объемом вследствие почечной недостаточности
Сывороточные альбумины	Повышенные уровни	Увеличение объема внесосудистой жидкости вследствие гипоальбуминемии (например, при циррозе печени, нефротическом синдроме)
Тироксин (Т4) и тиреотропный гормон (ТТГ) (определяют только при наличии мерцания предсердий, симптомов заболевания щитовидной железы или у больных старше 65 лет)	Аномально повышенные уровни	Сердечная недостаточность, вызванная или усугубляемая гипо- или гипертиреозом

Основные проявления СН – одышка и слабость, которые могут ограничивать физическую активность больного, и задержка жидкости, которая может привести к застою в легких и периферическим отекам.

Те и другие расстройства могут вызывать нарушения функциональной способности и качества жизни больного, однако они не обязательно доминируют в клинической картине в одно и то же время. У одних больных имеются нарушения толерантности к нагрузке и минимальные признаки задержки жидкости. Другие больные жалуются главным образом на отеки, однако практически не предъявляет жалоб на одышку или слабость.

При кратком описании клинических проявлений СН хочется привести слова А. Гайтона, который в своих фундаментальных трудах по физиологии кровообращения писал: «Как только способность сердца накачивать кровь в артериальную систему ухудшается, это само по себе немедленно приводит к застою крови в сосудах, несущих кровь к сердцу. С другой стороны, как только кровь в сосудах на подступах к сердцу застаивается, это немедленно приводит к ухудшению нагнетания крови сердцем в артериальную систему. И в этом и в другом случае функция сердца как насоса ухудшается».

Особенности клиники ХСН пожилых

В России к пожилым относятся лица в возрасте от 60 до 75 лет, в возрасте 75-90 лица в старческом возрасте и свыше 90 лет – долгожители. В США и европейских странах к пожилым относятся лица в возрасте 75-90 лет («молодые пожилые»), в возрасте свыше 90 лет – «старые пожилые», долгожители.

Увеличение частоты ХСН с возрастом обусловлено формированием «старческого сердца» с накоплением амилоида и липофусцина в кардиомиоцитах, склерозом и атрофией миокарда, нарастанием процессов атеросклероза не только магистральных артерий, но и артериолосклероза, гиалиноза мелких и мельчайших артерий, артериол.

Изменения в ССС в процессе старения заключаются в уменьшении способности миокарда к диастолическому расслаблению при физической нагрузке и в покое (диастолическая дисфункция миокарда) при нередко сохраненной систолической функции, росте общего периферического сосудистого сопротивления, снижении функции рецепторного аппарата, уменьшении ЧСС, увеличении уровня норадреналина плазмы крови, уровня креатинина сыворотки крови.

Причинами обострений ХСН у пожилых могут быть преходящая болевая и безболевая ишемия миокарда, атипичный ИМ, аритмия. Необходимо также учитывать несоблюдение больными режима и схемы лечения, злоупотребление алкоголем, физические и эмоциональные перегрузки, бесконтрольный прием препаратов (β -адреноблокаторов, антиаритмиков, антагонистов кальция, кортикостероидов, НПВС, диуретиков и др.).

Сложность диагностики и лечения ХСН у пожилых обусловлена наличием полиорганной недостаточности, более частыми осложнениями, включая нарушения ритма, полиморбидностью, в том числе сочетанием с сахарным диабетом II типа, дисциркуляторной энцефалопатией, бронхообструктивными заболеваниями.

При ХСН у пожилых нередко нет манифестных симптомов СН. Её проявлениями могут быть ощущение нехватки воздуха, одышка при физической нагрузке и без неё, покашливание, тахикардия, нарушения ритма сердца. Нередки расстройства церебрального кровообращения - повышенная («беспричинная») утомляемость, снижение физической и умственной

работоспособности, головокружения, шум в ушах, нарушение сна, возбуждение, сменяющееся длительной депрессией.

Периферические отеки у лиц пожилого возраста – не обязательно следствие ХСН. Они могут быть связаны с повышенной гидрофильностью тканей, замедлением кровотока, уменьшением фильтрационной способности почек, варикозным расширением вен, адинамией, хроническими болезнями почек, печени и др.

Таким образом, особенности ХСН у пожилых вызывают несомненные диагностические затруднения, требуют индивидуального лечения и двигательной реабилитации.

Лечение ХСН

90-е годы в медицине можно образно назвать периодом, когда стали господствовать принципы доказательной медицины или медицины, основанной на доказательствах. Эти принципы гласят, что лишь тот метод лечения или диагностики или тот препарат могут быть рекомендованы к широкому применению, эффективность и безопасность которых, безусловно, доказаны в специальных многоцентровых исследованиях. Поэтому, по итогам проведенных исследований, во второй половине 90-х годов создаются многочисленные рекомендации и руководства по лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Однако жизнь меняется стремительно и любые рекомендации нуждаются в регулярном обновлении и дополнении.

Кроме того, настоящей проблемой сегодняшней кардиологии является своевременное доведение этих рекомендаций до практических врачей. По мнению директора Института сердца легких и крови США С. Lenfaunt: «К сожалению, знания и достижения кардиологов в лечении артериальной гипертонии (и ХСН) очень слабо востребованы практикой, в то время как только доведение этих ... принципов до врачей первичного звена позволит достичь социальных и экономических выгод несравненно больших, чем исследование новых, часто очень дорогих методов лечения» (1998г).

Лечение СН предполагает, по мнению Американских кардиологов, решение 3 основных задач: облегчение симптомов СН, снижение заболеваемости и улучшение качества жизни.

По мнению российских кардиологов при лечении СН необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Продление жизни больных:

А) улучшение систолической функции ЛЖ;

Б) улучшение максимального мышечного кровотока и утилизации кислорода периферическими тканями:

2. Улучшение качества жизни больных:

а) улучшение функционального класса (ФК) пациентов;

б) повышение толерантности к физическим нагрузкам;

в) улучшение состояния по данным специфических опросников.

Более подробно рассмотрим возможности продления жизни больных с СН под влиянием различных видов лечения. В настоящее время существует ряд основополагающих позиций по лечению ХСН вне зависимости от возраста пациентов. К ним относятся:

- раннее начало рационального и эффективного лечения ХСН;
- на первый план, на основании принципов «медицины, основанной на доказательствах», в лечении ХСН вышли ингибиторы ангиотензин – превращающих ферментов (иАПФ) и β -адреноблокаторы;
- сохранили свои позиции диуретики и сердечные гликозиды, последние особенно при мерцательной аритмии;
- при тяжелой ХСН показана целесообразность применения невысоких доз антагонистов альдостерона совместно с иАПФ.
- целесообразность использования антагонистов рецепторов ангиотензина II при ХСН требует дальнейшего уточнения.

Лечебно - профилактические мероприятия у больных с высоким риском развития СН предполагают следующие мероприятия:

- 1) лечение АГ, особенно с использованием диуретиков, β -адреноблокаторов и иАПФ.
 - 2) Лечение сахарного диабета, которое наряду с сахароснижающими препаратами должно включить иАПФ.
 - 3) Лечение атеросклероза с помощью гиполипидемических препаратов.
 - 4) Воздействие на факторы, которые могут вызывать повреждение сердца.
- Больным с бессимптомной дисфункцией ЛЖ в качестве лечебно - профилактических мероприятий рекомендуют использовать иАПФ и β -адреноблокаторы.

Важное место в лечении симптомных больных с систолической дисфункцией ЛЖ занимают общие мероприятия. Например, умеренное ограничение потребления натрия с пищей вместе с ежедневными измерениями массы тела помогают обходиться наименьшими эффективными дозами диуретиков.

Три класса лекарственных препаратов могут обострять синдром СН и потому не должны применяться у большинства больных:

- 1) антиаритмические препараты (за исключением амиодарона);
- 2) антагонисты кальция (за исключением амлодипина);
- 3) НПВС.

У больных с ХСН необходимо тщательно следить за уровнем калия в сыворотке крови и принимать необходимые меры, чтобы предотвратить развитие как гипокалиемии, так и гиперкалиемии, поскольку и та и другая могут оказывать неблагоприятное влияние на возбудимость и проводимость сердца и вести к внезапной смерти.

Между тем даже умеренное снижение сывороточного калия увеличивает риск развития осложнений при лечении сердечными гликозидами и антиаритмическими препаратами. В то же время даже умеренное повышение уровня калия в сыворотке может ограничивать

использование лекарственных препаратов, о которых известно, что они способны увеличивать продолжительность жизни больных с ХСН (иАПФ, верошпирон). Поэтому у больных с ХСН уровень калия в сыворотке не должен ни снижаться ниже 3,5-3,8 ммоль/л, ни повышаться выше 5,2 -5,5 ммоль/л.

Из общих мероприятий у больных с ХСН наиболее эффективным и в то же время требующим наименьших затрат является тщательное соблюдение рекомендаций по питанию и приему лекарственных препаратов, и оно может привести к быстрому и значительному изменению клинического состояния больного, а увеличение массы тела и небольшие изменения симптомов часто наблюдаются за несколько дней до развития острой декомпенсации ХСН.

Значительное внимание в лечении ХСН уделяется медикаментозной терапии симптомных больных с систолической дисфункцией ЛЖ.

Большая часть больных с ХСН, как правило, должна получать комбинацию из препаратов 4-х разных классов – диуретик, иАПФ, β-адреноблокатор и сердечный гликозид.

Табл. 4

Лекарственные препараты, часто используемые для лечения хронической сердечной недостаточности

Препараты	Начальная доза	Максимальная доза
Петлевые диуретики *		
Буметанид	0,5 или 1 мг 1 или 2 раза в день	
Торасемид	10-20 мг 1 или 2 раза в день	
Фуросемид	20-40 мг 1 или 2 раза в день	
Ингибиторы АПФ **		
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в день	50 мг 3 раза в день
Квинаприл	10 мг 2 раза в день	40 мг 2 раза в день
Лизиноприл	2,5-5 мг 1 раз в день	20-40 мг 1 раз в день
Рамиприл	1,25-2,5 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день
Фозиноприл	5-10 мг 1 раз в день	40 мг 1 раз в день
Эналаприл	2,5 мг 2 раза в день	10-20 мг 2 раза в день
β-Адреноблокаторы		
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день
Карведилол	3, 125 мг 2 раза в день	25 мг 2 раза в день; 50 мг 2 раза в день для больных с массой тела больше 85 кг
Метопролола тартрат	6,25 мг 2 раза в день	75 мг 2 раза в день
Метопролола сукцинат (ретардная форма)	12,5-25 мг 1 раз в день	200 мг 1 раз в день
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	0,125-0,25 мг 1 раз в день	0,125-0,25 мг 1 раз в день

Ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов

С 1995 г во все рекомендации по лечению ХСН вошла фраза: «Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента показаны всем больным с ХСН (вне зависимости от этиологии и стадии заболевания) и неназначение этих препаратов пациентам с декомпенсацией сердечной деятельности не может считаться оправданным и ведёт к сознательному повышению риска смерти больных с ХСН».

Этот принцип абсолютно верен и лишь продолжает укрепляться с появлением результатов новых исследований.

Естественно, что в любом правиле есть исключения: например, при крайней выраженности клапанных стенозов, являющихся хирургической патологией, применение иАПФ может быть затруднено, однако в целом провозглашённый принцип остаётся господствующим. Опубликованные в 2000 г. результаты крупных исследований, завершившихся в конце 1999 г., еще больше укрепили специалистов во мнении, что иАПФ не только не находятся на излёте, но и имеют новые перспективы.

Таким образом, в последние десятилетия на передний план в терапии ХСН вышли иАПФ, блокирующие образование активного ангиотензина II, который потенцирует активность других нейрогормональных систем, тем самым неблагоприятно влияя на ССС. Кроме этого, как следствие повышения уровня ангиотензина II образуются свободные кислородные радикалы, ускоряя расход оксида азота (NO), при этом положительное воздействие NO, важное для функции сосудов (вазодилатация, снижение агрегации тромбоцитов), уменьшается.

ИАПФ следует как можно раньше назначать всем больным с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. Они назначаются вместе с β -адреноблокаторами и сердечными гликозидами. Не рекомендуется назначать иАПФ без диуретиков больным с признаками задержки жидкости, поскольку диуретики необходимы для поддержания натриевого баланса и предотвращения развития периферических отеков и застоя в легких. ИАПФ более предпочтительны для длительной терапии ХСН, чем блокаторы AT₁- ангиотензиновых рецепторов или комбинация прямых вазодилататоров.

Противопоказаниями к назначению иАПФ являются индивидуальная непереносимость (ангионевротический отек, анурическая почечная недостаточность), беременность. С большой осторожностью иАПФ применяют у больных с выраженной гипотонией, с креатининемией в сыворотке крови (больше 3 мг/дл), с гиперкалиемией и двусторонними стенозами почечных артерий.

Доза иАПФ определяется не в зависимости от терапевтического эффекта, но постепенно повышается до целевой и как только достигнута целевая или максимально переносимая доза иАПФ, терапию продолжают неопределенно долгое время. Клиническое улучшение может проявиться через несколько недель или месяцев после начала терапии, причем лечение

иАПФ продолжают даже в тех случаях, когда клинического улучшения не наступает. Настойчивость в продолжении лечения в этих случаях связана с тем, что иАПФ все равно снижают риск смерти или госпитализации. Врачи должны знать, что даже если из-за плохой переносимости целевые дозы иАПФ не могут быть достигнуты, нет оснований отказываться от применения этих препаратов в более низких дозах, так как различия в эффективности низких и высоких доз не очень значительны. В реальной практике врача беспокоят прежде всего разумная эффективность, а главное, безопасность лечения данного конкретного больного, поэтому в клинической практике иАПФ применяют в гораздо меньших дозах.

Так, по российской базе данных исследований SIBIS II каптоприл у больных с ХСН применялся в дозе 54 мг/сут (36% от максимальной), эналаприл – 12 мг/сут (30% от максимальной). В Европе врачи в дозе 48 мг/сут (32% от максимальной).

Средняя доза эналаприла составила 13,2 мг/сут (66% от оптимальной – 20 мг/сут, что составляет 33% от максимальной). Относительно лучше ситуация с периндоприлом. Врачи назначали его в средней дозе 3,6 мг/сут, что составляет 45% от максимальной.

Как видно, дозировки иАПФ в реальной жизни уступают тем, с помощью которых в крупных контролируемых исследованиях было доказана удивительная эффективность этих препаратов при лечении ХСН. Указанная разница между рекомендуемыми по результатам крупных исследований и применяемыми на практике дозами иАПФ характеризует разумную осторожность и консервативность практикующих врачей.

В исследовании NETWORK сравнивались эффективность и безопасность лечения ХСН эналаприлом в дозах 2,5 мг 2 раза в сутки, 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки в течение 24 нед. В итоге отмечалось небольшая и недостоверная тенденция к снижению смертности при применении высокой (20 мг/сут) дозы эналаприла против дозы 10 мг/сут и 5 мг/сут. Заболеваемость частота обострений ХСН и число госпитализаций не изменялись в зависимости от дозы эналаприла.

Можно заключить, что стремление к назначению высоких доз иАПФ больным с ХСН, по видимому, может несколько повысить их эффективность, хотя и риск побочных эффектов и естественно стоимость лечения возрастают.

Однако вопрос о дозировках не так прост, как кажется, и имеет выраженную национальную окраску.

Это проявляется в том, что рекомендуемая целевая доза самого доступного и известного иАПФ каптоприла – 150-300 мг/сут.

Очевидно, что переносимость лекарств варьирует от нации к нации.

Необходимо отметить, что общим принципом лечения ХСН должно быть начало терапии с малых доз препаратов с медленным их повышением до оптимального (с точки зрения клинической эффективности и безопасности) уровня.

Роль интуиции, знание врачом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики применяемых препаратов играют ведущую роль в подборе адекватных дозировок иАПФ больными с ХСН. В реальной практике целевыми дозами иАПФ при лечении ХСН следует считать: до 75 мг каптоприла, до 20 мг эналаприла, до 10 мг рамиприла и до 4 мг периндоприла. Внезапное прекращение терапии иАПФ может привести к декомпенсации ХСН. Нестероидные противовоспалительные средства могут ослаблять благоприятные эффекты иАПФ и усиливать их нежелательные эффекты у больных с ХСН, поэтому следует избегать использования их у больных с ХСН.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что у больных с декомпенсацией ХСН гипотензивные эффекты иАПФ могут ослаблять натрийуретическое действие петлевых и тиазидных диуретиков и противодействовать прессорным эффектам вазоконстрикторных препаратов, вводимых внутривенно. Поэтому у таких больных лучше на время отменить иАПФ, а после стабилизации клинического состояния терапию иАПФ можно возобновить.

Самые частые побочные эффекты иАПФ у больных с ХСН – это гипотония и головокружение. О гипотонии обычно говорят лишь в тех случаях, когда снижение АД сопровождается ортостатическими симптомами, нарушениями функции почек, расстройствами зрения или обмороком. Риск гипотонии можно свести к минимуму, если уменьшить дозу диуретиков и снять ограничения в потреблении натрия с пищей, чтобы ослабить активацию ренин-ангиотензиновой системы.

Сухой персистирующий кашель является наиболее частой причиной отмены иАПФ. Он исчезает в течение 1-2 недель после отмены иАПФ и появляется вновь в течение нескольких дней после возобновления терапии. Лечащий врач должен предупредить больного с ХСН о важности продолжения терапии иАПФ, несмотря на кашель. Лишь в тех случаях, когда кашель является персистирующим и мучительным, врач должен отменить иАПФ и назначить альтернативную терапию (например, блокатор АТ₁-ангиотензивных рецепторов).

ИАПФ не следует назначать больным с ангионевротическим отеком в анамнезе.

Таким образом, сегодня на повестке дня стоит вопрос о профилактическом применении иАПФ для предотвращения развития ССЗ, в том числе ХСН. Чем раньше при ХСН будут назначены иАПФ, тем больше шансов замедлить прогрессирование болезни и максимально продлить жизнь больному.

Несмотря на положительное влияние иАПФ на больного с ХСН в разных странах эти препараты применяются менее чем у 30% пациентов СН. Фактом, ведущим к снижению частоты назначения иАПФ больным СН, является опасения возможности возникновения побочных эффектов, особенно гипотонии и почечной недостаточности, также широта действия иАПФ обуславливает возникновение кашля как побочного действия,

возникающего вследствие нарушения деградации и последующего накопления брадикинина.

Антагонисты АТ₁ – рецепторов

Дальнейшие разработки в этой области привели к открытию альтернативных путей блокады РААС. Очевидно, что более специфичная блокада РААС должна быть лишена побочных эффектов такого рода. Все известные физиологические эффекты ангиотензина II, направленные на регуляцию АД, а также влияние на атерогенез, гипертрофию ЛЖ, кардиосклероз осуществляется через АТ₁- рецепторы. Блокада РААС на уровне рецепторов – более специфичный путь уменьшения его активности. К тому же она позволяет оценить реальный благоприятный эффект, связанный исключительно с подавлением РААС.

Первым пластическим высокоселективным антагонистом АТ₁ – рецепторов является лозартан. Его применение обеспечивает стойкую блокаду РААС на системном и органно – тканевом уровне. К настоящему времени проведен ряд исследований по применению лозартана у больных с ХСН. Лозартан в дозе 50 мг снижал системное сосудистое сопротивление и АД без изменения давления в легочных капиллярах, правом предсердии, сердечного индекса и ЧСС. В другом исследовании у больных ХСН отмечалось достоверное снижение АД, системного сосудистого сопротивления, давления в легочных капиллярах, ЧСС и увеличения сердечного индекса. Так же изучалось влияние лозартана на толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН. Результаты исследования показали, что показатели физической нагрузки работоспособности у больных с ХСН по крайней мере не ухудшились после замены иАПФ на лозартан. При изучении влияния лозартана на функцию почек подтвердились нефропротективные свойства препарата. У больных, получавших лозартан в дозе 50мг/сут, общая смертность в течении 48 недель наблюдения была на 46% ниже, чем у больных, получавших каптоприл в дозе 50 мг x 3 р/день. Между двумя группами не выявлено различий по частоте госпитализаций в связи с СН, частота общей госпитализации была значительно ниже в группе, получавших лозартан. На основании этих результатов сформировалось общее мнение, что больным с показаниями к лечению иАПФ, но имеющим непереносимость к ним, вероятно, следует назначить лозартан. Он хорошо переносится больными с ХСН.

Частым осложнением при применении лозартана является артериальная гипотония, развивающаяся после первой дозы и, как правило, бессимптомно, хорошо переносится больными.

В настоящее время появился ряд сообщений об изучении новых препаратов из этой группы: вальсартан (диован), ирбесартан (апровель), кандесартан, эпросартан. Причем, кандесартан является одним из наиболее мощных антагонистов АТ₁ – рецепторов.

Таким образом, на основании многочисленных исследований, проводившихся с целью сравнения действия антагонистов рецепторов ангиотензина II и иАПФ при монотерапии и комбинированной терапии,

можно говорить о значительном возрастании интереса к препаратам из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II. Они убедительно свидетельствуют о том, что препараты из этой группы могут быть так же эффективны, как и АПФ, но со значительно более благоприятным профилем побочных эффектов. Более эффективно блокируя разрушительное влияние ангиотензина II, антагонисты АТ₁-рецепторов могут снизить смертность больных с ХСН значительнее, чем АПФ.

β- адреноблокаторы

Еще в начале 90-х годов XX века отношение к β- адреноблокаторам было основано на представлении о них, как о препаратах, в первую очередь снижающих сократительную способность миокарда, поэтому СН являлась противопоказанием к их назначению. Формированию этого мнения во многом способствовал анализ клинического состояния пациентов сразу после начала терапии β- адреноблокаторами. Именно в этом период блокада незначительного числа сохранивших активность β₁- рецепторов приводит к снижению инотропной функции миокарда, а блокада β₂- рецепторов к периферической вазодилатации, что значительно ухудшает самочувствие пациентов. Однако уже через несколько недель клиническая картина резко изменяется: достоверно возрастают ударный объем и толерантность к физической нагрузке.

Таким образом, согласно современным представлениям, β-адреноблокаторы оказывают двухэтапное действие на реакцию миокарда и общее состояние больных с ХСН. «Краткосрочный» эффект этих препаратов связан с тем, что сердце перестает отвечать на САС и это приводит к брадикардии и снижению сердечного выброса. «Долгосрочный» эффект наблюдается после 1-3 месяца лечения. В условиях щадящего режима, который β- адреноблокаторы обеспечивают сердечной мышце, происходит улучшение ее энергетического баланса. При этом восстанавливается сократительная способность интактного миокарда и фракция выброса ЛЖ повышается. Активация САС является первой ответной реакцией организма на снижение сердечного выброса. Поэтому увеличение синтеза и высвобождение катехоламинов (КА), которое при этом происходит, направлено на поддержание систолической функции сердца. При ХСН уровень КА в плазме повышен постоянно. Энергетическая потребность миокарда резко возрастает, что приводит к истощению оскудевших ресурсов и дальнейшей дисфункции кардиомиоцитов. В результате компенсаторная реакция превращается в патогенный фактор, который усугубляет раннее развившуюся недостаточность. КА не только оказывают прямое токсическое воздействие на миокард, но и дают опосредованный эффект через РААС, создавая тем самым порочный круг. Ангиотензиноген при участии ренина превращается в ангиотензин I, затем под влиянием АПФ переходит в ангиотензин II, который через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов 1-го типа активирует выработку норадреналина, а последний, в свою очередь,

через β -рецепторы выработку ренина. Так быстрое повышение активности этих систем вызывает тоногенную дилатацию как защитную реакцию. Длительная нейрогуморальная активация постепенно приводит к миогенной дилатации, гипертрофии миокарда, осложненным снижением сердечного выброса, и к диастолической дисфункции сердца. Результатом активации циркулирующих нейрогормонов является задержка натрия и воды. Поэтому применение β -адреноблокаторов при ХСН приобретает решающее значение.

В начале терапии β -адреноблокаторами требуют особого внимания и лечения 4 типа побочных реакций: 1) задержка жидкости и декомпенсация; 2) слабость; 3) брадикардия и блокады сердца; 4) гипотония.

В некоторых ситуациях все средства, обладающие положительным инотропным эффектом, в том числе сердечные гликозиды, повышая сократимость кардиомиоцитов, умеренно увеличивая сердечный выброс, усиливают потребление кислорода и могут вызывать гибель «спящих» кардиомиоцитов по механизму апоптоза. Применение β -адреноблокаторов снижает сократимость миокарда и значительно уменьшает ЧСС, улучшает процесс диастолического расслабления и умеренно снижает сердечный выброс. За счет экономии кислорода и энергетических ресурсов часть кардиомиоцитов восстанавливает активную деятельность и улучшается насосная функция сердца в целом.

Одни β -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, карведиол и др.) действуют в одинаковой степени на оба типа β -адренорецепторов (β_1 - β_2) и называются неселективными, другие (метопролол, атенолол, бисопролол и др.) в большей степени влияют на β_1 -рецепторы, расположенные в сердце, они называются селективными.

Наибольшую степень селективности из доступных на рынке β -адреноблокаторов обладают такие препараты, как бисопролол и небиволол. Некоторые β -адреноблокаторы (ацебутолол, пиндолол, сотолол, талинолол) обладают также внутренней симпатомиметической активностью, т.е. совмещают в себе свойства антагониста и агониста. Казалось бы это положительное свойство, поскольку позволяет уменьшить нежелательное влияние β -адреноблокаторов на ССС (на ЧСС). Однако впоследствии было установлено, что именно отрицательное хронотропное действие лежит в основе большинства благоприятных эффектов β -адреноблокаторов.

Ряд β -адреноблокаторов может дополнительно оказывать вазодилатирующее действие (лабеталол, карведилол) - это достигается за счет наличия у них альфа 1-адреноблокирующей активности либо за счет стимуляции синтеза окиси азота в эндотелии (небиволол).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, абсолютными противопоказаниями к назначению β -адреноблокаторов являются выраженная брадикардия (менее 48-50 в минуту), исходно имеющаяся А-В блокада высокой степени, синдром слабости синусового узла и «выраженная, нестабильная СН».

Бронхиальная астма, заболевания с бронхоспастическим синдромом, выраженные депрессивные состояния и заболевания периферических сосудов рассматриваются как относительные противопоказания.

β -адреноблокаторы часто дают побочные эффекты, риск их появления часто пугает врачей и больных. Появление синусовой брадикардии, различных блокад сердца, гипотонии отнюдь не служит причиной прекращения приема этих препаратов. Наиболее существенные побочные действия β -адреноблокаторов - это появление слабости, ухудшение переносимости физических нагрузок, нарушение сна, кошмарные сновидения.

Долгий и трудный опыт терапии больных с СН β -адреноблокаторами позволил разработать жёсткие методологические требования к ней:

- нельзя начинать терапию β -адреноблокаторами при исходно нестабильном состоянии пациента (все случаи, требующие в/в введения мочегонных препаратов и средств с инотропным действием, противопоказаны для начала терапии β -адреноблокаторами);

- наиболее сложный период терапии β -адреноблокаторами –стартовый период, он занимает от 2 до 6 недель;

- терапия должна начинаться с назначения минимальных доз β -адреноблокаторов:

 - карведилол 3,125 мг x 2р/сут

 - бисопролол 1,25 мг x 1р/сут

 - метопролол 5 мг x 2р/сут;

- дозу β -адреноблокаторов следует титровать, повышая до максимально возможной;

- конечной точкой титрации должна быть либо максимальная терапевтическая доза, либо доза, меньше той, при которой не удаётся преодолеть стойкий побочный эффект;

- терапия β -адреноблокаторами осуществляется пожизненно.

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца, эффективной считается доза β -адреноблокатора, под влиянием которой ЧСС в покое уменьшается до 55-60 уд. в мин.

Эффективные дозы β -адреноблокаторов подвержены значительным индивидуальным колебаниям. Например, назначение β -адреноблокатора бисопролола 1раз в сутки обеспечивает полный фармакологический эффект, наблюдается дозозависимое увеличение концентрации препарата; при этом отсутствует кумулятивный эффект, что уменьшает побочные эффекты препарата.

Биспролол (конкор) хорошо зарекомендовал себя при лечении больных пожилого и старческого возраста. В первые недели назначения биспролол может ухудшать состояние больных с тяжелой СН. Поэтому в этот период больные должны находиться в стационаре. Стартовая доза его составляет 1,25 или 2,5 мг x 1р/сут и постепенно повышается на 2,5 мг каждые 10-14 дней до максимальной -10мг/сут.

В целом можно сделать вывод о высокой эффективности конкора у больных с ХСН независимо от этиологии и тяжести.

В настоящее время метопролол сукцинат (эгилок) является одним из признанных стандартов терапии β -адреноблокаторами синдрома ХСН. Его назначение при ХСН сопровождается положительными гемодинамическими и нейрогуморальными изменениями, улучшением функционального класса СН и качества жизни.

Целью ряда исследований было изучение влияния эгилока на больных пожилого возраста с низкой фракцией выброса, перенесших ИМ с умеренной или средней тяжести СН. В этом исследовании 8 недель были отведены на титрование дозы препарата в пошаговом режиме, начиная с дозы 12,5 (максимальная доза 200 мг). Метопролол достоверно снижал риск летального исхода у больных СН, причем он снижал частоту не только внезапной смерти, но и смерти от прогрессирования СН. При аккуратном и внимательном титровании дозы β -адреноблокаторов у $\frac{3}{4}$ больных удаётся безопасно назначать препарат в оптимальной дозе у больных с ХСН и низким АД.

«Ложкой дёгтя в бочке мёда» следует признать тот факт, что почти у 90% пациентов использовались обзидан и атенолол, эффект которых у пациентов с ХСН не доказан, поэтому активность специалистов кардиологов должна быть направлена на активную пропаганду применения новых β -адреноблокаторов, с точки зрения доказательной медицины оптимальных для терапии декомпенсированных больных - карведилола, бисопролола и метопролола.

Как показал ряд исследований, чем тяжелее состояние больных, тем выше эффект иАПФ и β -адреноблокаторов. Эти данные позволяют поставить окончательную точку в вопросе о применении двух основных классов нейрогормональных модуляторов в лечении ХСН.

В заключении хотелось бы привести отработанные схемы назначения β -адреноблокаторов при ХСН:

- для метопролола (корвитола) первая доза - 5 мг, 1 нед- 10 мг, 2 нед -15 мг, 3 нед – 30мг, 4 нед – 50мг, 5-15нед – 75 – 150 мг.

-для бисопролола первая доза – 1,25 мг, 1нед – 1,25 мг, 2 нед – 2,5 мг, 3 нед – 3,5мг, 4 нед – 5 мг, 5 -15 нед – 7,5 – 10 мг.

Если прием β -адреноблокаторов явно противопоказан, а необходимость в приеме этих препаратов очевидна, то наилучшим вариантом будет назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция – верапамила или дилтиазема.

Кардиопротективные средства

В последние 10- летия повышен интерес к новому направлению в клинической кардиологии – кардиопротекции, т.е. «защите сердца путем снижения или предотвращения его повреждений» (Kubler W., Haas M., 1996). Одним из видов кардиопротекции является фармакологическая, включающая

использование в терапевтическом арсенале иАПФ, β -адреноблокаторов и триметазидина (предуктала).

Предуктал в дозе 3 г - 60 мг/сут может оказывать кардиопротективный эффект, связанный с его способностью поддерживать достаточные уровни фосфокреатинина и АТФ при ишемии миокарда, стабилизировать рН внутри клеток, уменьшать повреждение мембран, вызываемое свободными радикалами.

Отсутствие негативного влияния препарата на показатели гемодинамики, превосходный профиль безопасности его с практическим отсутствием противопоказаний, хорошее взаимодействие с другими лекарствами, тенденцию к потенцированию и пролонгированию действия ряда препаратов, сокращению числа вызываемых ими побочных эффектов. Отмечена целесообразность применения предуктала при СН в пожилом возрасте, у больных с сахарным диабетом, при тяжелых формах ИБС, с СН, ДКМП.

Предуктал способствует переключению метаболизма клеток при ишемии, гипертрофии и дилатации от энергетически невыгодного окисления жирных клеток к более рентабельному – окислению глюкозы.

Сердечные гликозиды

В основе эффектов сердечных гликозидов у больных с ХСН лежит их способность тормозить активность *Na-K-АТФазы* в кардиомиоцитах и таким образом увеличивать сократимость миокарда, поэтому многие годы пользу сердечных гликозидов при ХСН связывали исключительно с их положительным инотропным действием. Однако предполагают, что при ХСН действие сердечных гликозидов связано в основном с ослаблением активации нейрогуморальных систем, а не с повышением сократимости миокарда. В нескольких плацебо- контролируемых клинических исследованиях показано, что лечение дигоксином в течение 1-3 мес может ослаблять симптомы СН, улучшать качество жизни больных и повышать толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН лёгкой и умеренной степени тяжести. Благоприятные эффекты дигоксина не зависят от ритма сердечных сокращений, этиологии ХСН (ишемическая или не ишемическая кардиомиопатия) и сопутствующей терапии (с ингибиторами АПФ или без них). В длительном исследовании, включающем преимущественно больных с ХСН II-III функционального класса, терапия дигоксином в период от 2-5 лет оказывала минимальное влияние на смертность, однако умеренно снижала общую частоту случаев смерти и госпитализации. Рекомендуют назначать больным с ХСН дигоксин в комбинации с диуретиком, ингибитором АПФ и β -адреноблокатором. В то же время можно начать терапию с назначения ингибитора АПФ и β -адреноблокатора, а дигоксин добавлять лишь в тех случаях, когда нейрогуморальные антагонисты не дают достаточного эффекта. Если больной принимает дигоксин, но не получает ингибитора АПФ и β -адреноблокатора, ему следует назначить нейрогуморальные антагонисты, но дигоксин при этом не отменять. Дигоксин часто назначают

больным с ХСН и постоянной формой мерцания предсердий, однако есть данные, что β -адреноблокаторы более эффективно контролируют желудочковый ритм, особенно при физической нагрузке. Дигоксин не показан для базисной терапии с целью стабилизации состояния больных с острой декомпенсацией ХСН. Не следует применять дигоксин у больных с дисфункцией синусового узла или значительной атриовентрикулярной блокадой (если только им не имплантирован постоянный электрокардиостимулятор).

Начальная и поддерживающая дозы дигоксина, как правило, составляют 0,125-0,25 мг/сут. Низкие дозы (0,125 мг в день или через день) следует назначать больным старше 70 лет, с нарушенной функцией почек и с низкой "сухой" массой тела. Более высокие дозы (например, 0,375-0,50 мг/сут.) редко используются или бывают необходимы при лечении ХСН. Нет оснований для использования насыщающих доз дигоксина, возможно, они не более эффективны в лечении ХСН, чем небольшие дозы препарата.

Основными побочными эффектами сердечных гликозидов являются нарушения ритма сердца (например экстрасистолии, аритмии, развивающиеся по механизму повторного входа волны возбуждения и блокады сердца), желудочно-кишечные расстройства (например, анорексия, тошнота, рвота), неврологические жалобы (например, расстройства зрения, дезориентация и спутанность сознания).

Диуретики

Диуретики вызывают симптоматическое улучшение быстрее, чем другие препараты, используемые при лечении ХСН. Под влиянием диуретиков застойные явления в лёгких и периферические отёки исчезают в течение нескольких часов или дней, в то время как клинические эффекты сердечных гликозидов, ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов могут проявляться лишь спустя недели или месяцы. Диуретики- единственный класс препаратов используемых при лечении ХСН, который позволяет эффективно контролировать задержку жидкости. Попытки назначить ингибиторы АПФ вместо диуретиков могут привести к появлению застоя в лёгких периферических отёков. В то же время диуретики сами по себе не способны поддерживать стабильное клиническое состояние больных с ХСН в течение длительного времени. Однако риск декомпенсации ХСН значительно снижается, когда диуретики назначаются в комбинации с дигоксином, ингибитором АПФ и β -адреноблокатором. Выбор оптимальной дозы петлевого (или тиазидного) диуретика является ключевым элементом успешного применения других лекарственных препаратов, используемых для лечения ХСН.

Как правило, диуретики следует комбинировать с ингибитором АПФ и β -адреноблокатором (обычно с дигоксином). В амбулаторных условиях терапию диуретиками начинают с назначения низких доз препаратов, которые в дальнейшем повышают в зависимости от количества выделяемой

мочи. Масса тела в начале терапии диуретиками должна снижаться не более чем на 0,5-1 кг в день. Одновременно ограничивают потребление натрия с пищей до 3 г/сут. Резистентность к высоким дозам диуретиков у больных с ХСН может развиваться по трём основным причинам:

- 1) из-за потребления больным больших количеств натрия с пищей;
- 2) совместного назначения нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторы циклооксигеназы-2;
- 3) значительного нарушения функции почек или снижения их перфузии.

Для преодоления резистентности к диуретикам обычно используют внутривенное введение диуретиков (в том числе и в виде непрерывной инфузии), комбинирование двух или трёх препаратов с разным механизмом действия (например, фуросемида и метозалона) или комбинирование диуретиков с негликозидными инотропными средствами (например, с допамином).

Добавление низких доз спиронолактона к стандартной терапии, включающей ингибитор АПФ, снижает риск смерти и госпитализации у больных с ХСН IV функционального класса (в настоящем или недавнем прошлом). Наиболее выраженные благоприятные эффекты наблюдались у больных, которые получали также сердечные гликозиды и β -адреноблокаторы. Самыми значительными побочными эффектами спиронолактона в клинических исследованиях были гиперкалиемия и гинекомастия (у мужчин).

Спиронолактон в низких дозах рекомендуется применять для лечения больных с ХСН IV функционального класса (в настоящем или в прошлом), у которых комбинация дигоксина, диуретиков, ингибитора АПФ и обычно β -адреноблокатора недостаточно эффективна. До назначения спиронолактона уровни калия в сыворотке не должны быть выше 5 ммоль/л, а уровни креатинина в сыворотке – выше 2,5 мг/дл.

Применение периферических вазодилататоров

Основанием для комбинирования изосорбида динитрата и гидролазина при ХСН послужил синергизм их сосудорасширяющих влияний на периферические артерии. Также могут давать благоприятные эффекты, действуя на биохимическом и генетическом уровне. Нитраты могут тормозить аномальный рост миокарда и сосудов и тем самым ослаблять процесс ремоделирования желудочков. Теоретически гидролазин может влиять на биохимические и молекулярные механизмы, ответственные за прогрессирование ХСН, а также предотвращать развитие толерантности к нитратам.

В ряде исследований было показано, что иАПФ в несколько большей степени увеличивал продолжительность жизни больных с ХСН, чем комбинация гидролазина и изосорбида динитрата. Использование данной комбинации часто сопровождалось развитием побочных эффектов и у многих больных не удавалось достигнуть целевых доз препаратов.

Эксперты Американской ассоциации кардиологов не рекомендуют применять данную комбинацию для лечения ХСН у больных, которые ранее не получали иАПФ. Не рекомендуется также назначать их вместо иАПФ больным, у которых нет непереносимости иАПФ. Эксперты допускают применить данную комбинацию у больных с ХСН с непереносимостью иАПФ, особенно в случаях, когда больные не могут принимать иАПФ из-за развития гипотонии или почечной недостаточности. Однако больные неохотно придерживаются предписанной терапии из-за необходимости принимать большое число таблеток и частого развития побочных эффектов.

Особенности ведения больных с рефракторной ХСН

Прежде чем говорить о наличии у больного рефрактерной к лечению ХСН, необходимо уточнить диагноз, определить предрасполагающие факторы и убедиться в том, что все общепринятые медикаментозные подходы использовались надлежащим образом.

Решающая роль в лечении терминальной ХСН принадлежит выявлению задержки жидкости и тщательному контролю за водным балансом. По мере прогрессирования ХСН в результате снижения перфузии почек нагружается их чувствительность к действию диуретиков. У такого рода больных для контроля за задержкой жидкости могут потребоваться прогрессирующее повышение дозы петлевого диуретика и часто добавление другого диуретика с дополнительным механизмом действия. Если у больного, несмотря на указанные меры, симптомы и признаки перегрузки объемом сохраняются, обычно требуется его госпитализация для проведения в/в терапии высокими дозами диуретиков, иногда в сочетании с назначением препаратов, которые увеличивают почечный кровоток (допамин, добутамин).

Однако при выраженной дисфункции почек или отеках, резистентных к терапии для адекватного контроля за задержкой жидкости может потребоваться ультра – или гемофильтрация. Применение этих механических методов удаления жидкости может привести к значительному клиническому эффекту у больных с ХСН, резистентной к диуретической терапии, и восстановить их чувствительность к обычным дозам диуретиков.

Не следует выписывать больных из стационара до тех пор, пока не подобрана стабильная и эффективная схема назначения диуретиков, а в идеале – пока не достигнута эуволемия. Как только достигнута эуволемия, необходимо измерить «сухую» массу тела больного и в дальнейшем использовать её в качестве критерия при подборе диуретиков. Ограничение потребления натрия с пищей (до 2 г в сутки или меньше) в значительной мере помогает поддерживать водный баланс.

На терминальной стадии ХСН у больных особенно высок риск развития гипотонии и почечной недостаточности после назначения иАПФ или риск декомпенсации ХСН после назначения β -адреноблокаторов. Вследствие этого больные с рефрактерной к лечению ХСН могут переносить только малые дозы этих нейрогуморальных антагонистов или не переносить

их вообще. Врачам необходимо проявлять большую осторожность при назначении иАПФ и β -адреноблокаторов больным с рефрактерной к терапии ХСН. Как иАПФ, так и β -адреноблокаторы не следует назначать больным, у которых систолическое АД ниже 80 мм рт ст. Начинать лечение рефрактерной ХСН необходимо с малых доз иАПФ и β -адреноблокаторов с постепенным повышением доз, если это возможно.

Больные с рефрактерной к лечению ХСН часто госпитализируются в связи с клинической декомпенсацией и во время таких госпитализаций часто получают в/в инфузии негликозидных инотропных препаратов (добутамина, допамина) и периферических вазодилататоров (нитраты) для улучшения сердечной деятельности, усиления диуреза или стабилизации клинического статуса.

Как только клиническое состояние больного стабилизировалось, все усилия следует направить на то, чтобы от в/в инфузий перейти к пероральному приему лекарств.

Для того чтобы оценивать адекватность и переносимость терапии, необходимо, чтобы больной находился под наблюдением в стационаре не менее 48 ч после прекращения инфузионной терапии.

Трансплантация сердца в настоящее время считается эффективным хирургическим методом лечения рефрактерной ХСН, однако, в США ежегодно выполняется менее 2500 таких операций. Современные показания к трансплантации сердца включают больных с выраженными нарушениями сердечной деятельности, при повторных угрожающих жизни желудочковых аритмиях или стенокардии.

Ингибиторы металлопротеаз

Одним из новых классов лекарственных средств, с которым связаны особые ожидания исследователей в отношении улучшения прогноза СН, являются ингибиторы вазопептидаз (ИВП). К последним относятся селективные ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП), осуществляющей деградацию преимущественно натрийуретических пептидов (НУП), а также собственно ИВП или так называемые двойные ИВП, ингибирующие одновременно и НЭП, и АПФ. Предполагают, что длительное назначение этих классов лекарственных средств больным СН будет способствовать восстановлению пула эндогенных вазодилатирующих факторов, обладающих, кроме того, антипролиферативными, антимиотическими и антиоксидантными качествами.

В настоящее время наиболее изученным ингибитором НЭП является кандоксатрил, который, будучи пропрепаратом, при приеме внутрь метаболизируется в печени до кандоксатрилата. Именно последний является активной субстанцией, ингибирующей НЭП. У больных застойной СН кандоксатрил приводил к увеличению экскреции натрия и редукции внутрипредсердного давления без сопутствующего повышения активности

ренина. Препарат продемонстрировал способность к существенному повышению толерантности больных к физическим нагрузкам.

Анализ полученных результатов показал, что препарат обладал сходными по выраженности натрийуретическим и диуретическим эффектами. Вместе с тем кандоксатрил приводил к более существенному снижению системного АД, а также оказывал позитивное дозозависимое влияние на плазменную концентрацию А-НУП, не изменяя активности ренина плазмы крови.

Более детально клиническая эффективность и безопасность кандоксатрила изучена в сравнительно небольшом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании. На протяжении 12 нед клиническая эффективность кандоксатрила в дозе 400 мг/сут сопоставлялась с активностью ИАПФ каптоприла в дозе 50-100 мг/сут у больных СН I-III ФК. Анализ полученных результатов показал, что оба лекарственных препарата в одинаковой мере способствовали улучшению клинического статуса больных СН, повышению толерантности к физической нагрузке.

Таким образом, возможной новой парадигмой лечения СН явится попытка осуществления адекватного контроля за интенсивностью нейрогуморальной активации, во многом ответственной за прогрессирование процессов кардиоваскулярного ремоделирования, оксидантного стресса и апоптоза путем модуляции эндогенных депрессорных систем с помощью ингибирования активности вазопептидаз.

Список литературы

1. Остроумова О.Д., Шарикова Е.Г., Мамаев В.И. // Кардиология – 2004. - №2- С.108-110
2. Березин А.Е. // Клиническая медицина – 2004.- №5- С.7-15
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. // Тер. архив- 2003.-№8 – С. 5-11
4. Гуревич М.А. // Росс. кард. журнал. – 2002. - №1(33)-С. 81-83
5. Мареев В.Ю. // Кардиология – 2000.-№12.- С. 4-11
6. Марцев С.Ю. // Кардиология – 2002. - №4. – С. 82-85
7. Васюк Ю.А., Копелева М.В., Хадзегова А.Б. и др. // Клин.медицина – 2001.- №1.-С. 5-8
8. Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. //Росс.кард.журнал.-2003.-№2 (40).-С. 81-91
9. Арутюнов Г.П., Рылова А.К. // Кардиология-2000.- №12.-С.59-60
- 10.Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Крикунов П.В., и др. // Тер.архив-2001.- №8.-С.84-88
11. Ежов А.В., Чураков А.Н., Шипицин А.Н. и др. // Росс.кард.журнал.- 2003.-№2 (40).- С.-87-91
- 12.Вишневский В.И. // Росс.кард.журнал.-2002.-№3 (35). С.-38-40
- 13.Штегман О.А., Терешенко Ю.А. // Кардиология – 2004.-№2.-С.82-84
14. Гуревич М.А. // Росс.кард.журнал-2003.-№2 (40).- С.87-91