

Актуальные проблемы фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков

Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых серьезных социально-экономических проблем здравоохранения. В нашей стране ХСН страдает 9,5 млн. человек, что составляет 7,28% населения [8]. Почти каждая вторая (49%) госпитализация в стационары, имеющие кардиологические отделения, обусловлена ХСН [3]. В РФ ежегодная смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26–29%, т.е. за 1 год умирает от 880 до 986 тыс. человек [1].

Фармакотерапия ХСН за последние 40 лет стремительно расширялась, от диуретиков и дигоксина до комбинированной терапии, включающей гидралазин и изосорбида динитрат, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) [62]. Эти изменения тактики ведения пациентов отражены в международных и национальных рекомендациях [3, 7, 27, 29, 31, 49, 50, 54, 60, 62].

Цель настоящей статьи – обозначить имеющиеся на сегодняшний день проблемы, обсудить последние данные по проверенным временем и новым лекарственным препаратам, применяемым в лечении ХСН.

Основные лекарственные препараты

Основными лекарственными препаратами, эффект которых при ХСН доказан (степень доказанности А), являются ИАПФ, АРА, β -АБ, антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды (табл. 1, 2).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Общепризнано, что ИАПФ, как и β -АБ, являются препаратами первой линии для лечения ХСН. Их необходимо назначать всем больным ХСН при любой этиологии и стадии заболевания (см. табл. 2) [2, 3, 27, 29, 48–50, 54, 101].

В России зарегистрировано 11 ИАПФ, имеющих в качестве показания ХСН. К ним относятся беназеприл, зофеноприл, каптоприл, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, энала-

прил. Однако степень доказанности их эффективности при лечении ХСН различна. В первую очередь для профилактики и лечения ХСН могут быть рекомендованы 4 ИАПФ: эналаприл, каптоприл, фозиноприл, периндоприл, хотя это не исключает возможности применения других представителей этого класса. **Максимальная степень доказанности эффективности** в лечении ХСН всех стадий у “классических” ИАПФ – **каптоприла** и **эналаприла**, которым следует отдавать предпочтение в терапии ХСН (класс рекомендаций I, степень доказанности А). Лечебная эффективность фозиноприла и периндоприла при ХСН соответствует классу рекомендаций I, степени доказанности В [2, 3]. В рекомендациях АСС/АНА указываются те же ИАПФ, что зарегистрированы в России, кроме спираприла [48–50, 54]. ESC рекомендует использовать для лечения ХСН только часть ИАПФ: эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [27, 29, 101].

До настоящего времени обсуждается вопрос об оптимальном режиме дозирования препаратов при лечении

Таблица 1. Степень доказанности и классы рекомендаций (по [45, 48–51, 101], с изменениями)

Степень доказанности	
A	Высокая степень доказанности: рекомендация основана на результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Средняя степень доказанности: рекомендация основана на результатах единственного рандомизированного или нескольких больших нерандомизированных клинических исследований
C	Малая степень доказанности: рекомендация основана на мнении специалистов и/или данных малых исследований, ретроспективных исследований, регистров
Класс рекомендаций	
I	Польза от процедуры/лечения доказанно значительно превышает риск неблагоприятных последствий: эту процедуру/лечение необходимо назначать
IIa	Польза от процедуры/лечения превышает риск неблагоприятных последствий, но необходимы дополнительные исследования: эту процедуру/лечение целесообразно назначать
IIb	Польза от процедуры/лечения несколько превышает или равна риску неблагоприятных последствий, для уточнения целесообразности назначения необходимы дополнительные широкомасштабные исследования: вопрос о назначении процедуры/лечения можно рассмотреть
III	Риск неблагоприятных последствий от процедуры/лечения несколько превышает или равен пользе : эту процедуру/лечение нельзя назначать , так как она не принесет пользы, но может навредить

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Елена Владимировна Резник – канд. мед. наук, ассистент.

Геннадий Ефимович Гендлин – профессор.

Геннадий Иванович Сторожаков – профессор, акад. РАМН, зав. кафедрой.

Таблица 2. Степень доказанности и классы рекомендаций для применения лекарственных препаратов разных групп у больных ХСН (по [2–3, 74], с изменениями)

Препарат	ESC		ACC/ANA		ВНОК/ОССН	
	степень доказанности	класс рекомендаций	степень доказанности	класс рекомендаций	степень доказанности	класс рекомендаций
ИАПФ	A	I	A	I	A	I
β-АБ	A	I	A	I	A	I
Антагонисты альдостерона: при умеренно выраженной и тяжелой ХСН	B	I	B	I	A/B*	–
АРА					A/B**	I
при непереносимости ИАПФ	B	I	A	I	–	–
на фоне лечения ИАПФ	–	–	B	IIb	–	–
для снижения смертности	B	IIa	–	–	–	–
для снижения частоты госпитализаций	A	I	–	–	–	–
Дигоксин (при синусовом ритме)	A	IIa	B	IIa	A	I
Гидралазин – изосорбида динитрат					B	–
при непереносимости ИАПФ/АРА	B	IIa	C	IIb	–	–
на фоне лечения ИАПФ	–	–	B	IIa	C***	–

* Степень доказанности А – для спиронолактона, В – для эплеренона.

** Степень доказанности и класс рекомендаций приводятся однократно без разграничения условий назначения и влияния на конечные точки; степень доказанности А – для кандесартана, В – для валсартана.

*** Степень доказанности С – для нитратов.

ХСН. При достижении целевых доз часто увеличивается риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек [80]. Опубликованные данные по применению ИАПФ при систолической сердечной недостаточности (СН) свидетельствуют о том, что зависимость эффекта от дозы не строгая. В частности, в исследовании ATLAS сравнивали низкие дозы лизиноприла (2,5 и 5,0 мг/сут) с высокими (32,5 и 35,0 мг/сут); наблюдалось значительное снижение частоты госпитализаций, но отсутствовало влияние на общую смертность при высоких дозах [11, 62, 80, 85]. Подобно этому доза эналаприла (по 2,5; 5,0 или 10,0 мг 2 раза в день) не оказывала существенного влияния на большие клинические исходы в течение 24 нед [11, 62]. Поэтому до появления дополнительных данных целесообразно увеличивать дозы препаратов по возможности до целевых или максимально переносимых, не приводящих к развитию побочных эффектов. Но даже очень низкие дозы ИАПФ лучше, чем их отсутствие [80].

Согласно рекомендациям ESC, ИАПФ противопоказаны при уровне калия в крови $>5,0$ ммоль/л и креатинина $>220,0$ мкмоль/л (2,5 мг/дл). Если на фоне лечения ИАПФ наблюдается повышение уровня креатинина в 2 раза по сравнению с исходным или до 265,0 мкмоль/л (3,0 мг/дл), лечение продолжают. Если содержание креатинина становится $>265,0$ мкмоль/л, но $<310,0$ мкмоль/л (3,5 мг/дл), следует уменьшить дозу ИАПФ вдвое и тщательно следить за биохимическими показателями крови. При повышении уровня креатинина $>310,0$ мкмоль/л необходимо немедленно отменить ИАПФ [27, 29]. Интересно, что при анализе данных 20 902 участников программы Medicare старше 65 лет, госпитализированных с систолической дисфункци-

ей (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $<40\%$), снижение смертности в течение 1 года на фоне лечения ИАПФ было более значимым у больных с концентрацией креатинина в сыворотке крови $>265,0$ мкмоль/л (3,0 мг/дл), чем у больных с концентрацией креатинина $\leq 265,0$ мг/дл (37 и 16% соответственно) [32]. В связи с этим в рекомендациях ACC/ANA разрешается с осторожностью назначать ИАПФ при уровне креатинина сыворотки крови $>265,0$ мкмоль/л и уровне калия крови $>5,5$ ммоль/л. При легком и умеренном ухудшении функции почек на фоне ИАПФ рекомендуется снизить дозу назначенных диуретиков и продолжить прием ИАПФ, а отменять ИАПФ следует лишь при выраженной дисфункции почек [48–50, 54]. ВНОК/ОССН рекомендуют при исходном или развивающемся на фоне терапии ИАПФ ухудшении функции почек заменить их на препараты, имеющие двойной путь выведения (фозиноприл, спираприл) [2, 3].

Интересно, что повышение уровня креатинина после назначения ИАПФ чаще выявлялось у больных, которые больше всего нуждались в их применении [14]. Отмена ИАПФ приводила к очень высокой смертности (57% в течение 8,5 мес) [55]. В связи с этим ИАПФ (или АРА) можно назначать при концентрации креатинина в сыворотке крови $<528,0$ мкмоль/л (6,0 мг/дл) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 20 мл/мин, однако перед началом лечения следует исключить наличие стеноза почечных артерий. У больных с СКФ <30 мл/мин применение ИАПФ следует начинать в стационаре, где возможно ежедневное определение креатинина, калия и имеются средства для лечения острой почечной недостаточности. При повышении уровня креатинина сыворотки у таких больных на 20% в течение

нескольких дней после начала лечения ИАПФ следует отменить [25, 67, 71]. У больных без тяжелой дисфункции почек при увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови необходимо продолжать использование ИАПФ, за исключением случаев быстрого нарастания дисфункции почек или развития тяжелой гиперкалиемии [4–6, 99].

Выявлены категории больных с ХСН и повышенным риском снижения функции почек при назначении ИАПФ. К ним относятся больные с распространенным атеросклерозом, реноваскулярной патологией, исходным нарушением функции почек, гипотензией, гипонатриемией, недавним снижением объема циркулирующей крови (рвотой, диареей), сахарным диабетом, получающие лечение другими вазодилататорами и диуретиками, беременные женщины. Титрование дозы ИАПФ у таких больных следует проводить медленно, под контролем концентрации креатинина в сыворотке крови [15, 25]. Для предотвращения развития выраженного ухудшения функции почек на фоне лечения ИАПФ необходимо начинать их применение с малых доз, давать первую дозу на ночь, отменять диуретики в первый день приема ИАПФ, избегать одновременного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов [71].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Антагонисты рецепторов ангиотензина II не имеют преимуществ по сравнению с ИАПФ, так же как комбинация ИАПФ и АРА не имеет преимуществ перед изолированным назначением ИАПФ [63, 64, 80, 88]. Это подтверждают результаты исследований ELITE II, OPTIMAAL, CHARM, Val-HeFT, VALIANT [23, 30, 42, 76, 86, 87, 90]. Однако при непереносимости ИАПФ АРА могут быть для них хорошей альтернативой [27, 29, 42, 48–50, 54, 101].

Титрование дозы АРА, как и ИАПФ, можно проводить быстро: каждые 6 ч или каждый день, в зависимости от периода полувыведения препарата [80]. В исследовании HEAAL у больных с систолической СН и непереносимостью ИАПФ лозартан в суточной дозе 150 мг был не намного, но статистически значимо более эффективным, чем в дозе 50 мг [58]. Однако вероятность развития побочных эффектов при назначении высоких доз больше. То есть в случае с АРА, как и с ИАПФ, необходимо постепенное титрование дозы до максимально переносимой или целевой, назначавшейся в крупных исследованиях [62].

Блокаторы β -адренергических рецепторов

Блокаторы β -адренергических рецепторов, как и ИАПФ, необходимо назначать всем больным ХСН независимо от этиологии и степени выраженности заболевания, за исключением тех пациентов, которым β -АБ противопоказаны (степень доказанности А, класс рекомендаций I). Для лечения больных ХСН показаны три β -АБ, доказавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях: **бисопролол**, **метопролола сукцинат замедленного высвобождения (SR/XL)**, которые селективно блокируют β_1 -адренорецепторы, и **карведилол**, который блокирует α_1 -, β_1 -, β_2 -адренорецепторы и имеет свойства антиоксиданта и антипролиферативного средства (степень доказанности А, класс рекомендаций I) [2, 3, 27, 29, 48–51, 54, 101]. В рекомендациях ВНОК/ОССН подчеркивается, что применение **атенолола** и **метопролола**

тартрата для лечения больных ХСН **противопоказано** (степень доказанности А) [2, 3].

Преимущество какого-либо одного из предлагаемых трех β -АБ в настоящее время не доказано [27, 29, 48–51, 54, 101]. В метаанализе 22 исследований β -АБ (в том числе 8 – метопролола, 2 – бисопролола, 8 – карведилола) выявлено большее снижение смертности при использовании неселективного карведилола, чем при применении селективных β_1 -АБ [19]. При наличии у больных ХСН тахисистолической формы фибрилляции предсердий или тахикардии другой природы целесообразно назначать метопролола сукцинат для максимального контроля частоты желудочкового ответа при минимальном влиянии на артериальное давление. Аналогичный подход целесообразен у пациентов с гипотензией [80]. Применение селективных β_1 -АБ также оправданно при хронической обструктивной болезни легких [52, 80]. ВНОК/ОССН рекомендуют в качестве препарата выбора при нетяжелом хроническом бронхите у больных ХСН бисопролол (степень доказанности С), а при сахарном диабете 2-го типа – карведилол, который в отличие от других β -АБ улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (степень доказанности А) [2, 3].

Кроме вышеперечисленных трех β -АБ ESC рекомендует для лечения больных ХСН **небиволол** (степень доказанности А, класс рекомендаций I). АСС/АНА не включают небиволол в список препаратов, рекомендуемых для лечения ХСН. В Национальных рекомендациях 2009 г. подчеркивается, что небиволол не снижает общую смертность у больных ХСН, хотя у пожилых больных (старше 70 лет) он способствует уменьшению заболеваемости, числа повторных госпитализаций, риска внезапной смерти (степень доказанности В) [2, 3, 27, 29, 48–51, 54, 101].

Вопрос об оптимальной дозе β -АБ, позволяющей достичь максимального клинического эффекта, обсуждается. Вообще рекомендуется постепенное, медленное (1 раз в 1–2 нед при отсутствии жесткого мониторинга во избежание декомпенсации) титрование дозы до целевой, использованной в больших клинических исследованиях и указанной в рекомендациях, однако у многих больных невозможно достичь целевой дозы из-за гипотензии, брадикардии и других дозозависимых побочных эффектов [62, 80]. С целью проверки гипотезы о том, что высокие дозы лучше низких, было проведено несколько проспективных исследований. Результаты проспективного исследования МОСНА свидетельствовали о большей терапевтической эффективности высоких доз, но абсолютное количество событий в нем было небольшим [18, 62].

В одном из последних метаанализов 23 β -АБ не было выявлено значительных различий по влиянию на смертность низких и высоких доз β -АБ [72]. Возможно, имеется сильная взаимосвязь между снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и смертностью: при снижении ЧСС на каждые 5 ударов в 1 мин риск смерти уменьшается на 18% [80]. Для ответа на вопрос, нужно ли достигать снижения ЧСС до целевого уровня или достигать целевых доз β -АБ, необходимы дальнейшие исследования. Однако доказательства, полученные до настоящего времени в рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших тысячи больных, свидетельствуют в пользу необходимости титрования дозы β -АБ до максимально переносимой [62].

Антагонисты альдостерона

Современные рекомендации поддерживают применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (альдостерона) на фоне ИАПФ, β -АБ и диуретиков при систолической СН [2, 3, 27, 29, 48–51, 54, 101]. Однако популяция больных, которым они показаны, ограничивалась пациентами с выраженной СН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA различной этиологии на основании результатов исследования RALES со спиронолактоном и больными с клинически явной СН постинфарктного происхождения на основании исследования EPHEsus с эплереноном [91, 92]. То есть до настоящего времени не было рекомендаций для больных с ХСН II ФК и ХСН неинфарктного происхождения. Сейчас этот пробел восполнен данными исследования EMPHASIS-HF [110]. В нем показано, что селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон способствует значительному снижению смертности от сердечно-сосудистых причин, частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН и общей смертности у больных ХСН II ФК. Эти данные получены на фоне общепринятой терапии, и с 2011 г. эплеренон включен в австралийские и канадские рекомендации на фоне стандартной терапии для пациентов с систолической ХСН II ФК [60, 73]. Однако при этом необходимо строго контролировать концентрации калия в крови и функциональное состояние почек на 3-й и 7-й день лечения и ежемесячно в течение 3 мес [80].

Для ответа на вопрос, можно ли больным ХСН II ФК рекомендовать более дешевый и доступный антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон, требуются дальнейшие исследования. В ряде ведущих медицинских центров, несмотря на то что результаты исследований EPHEsus и EMPHASIS-HF получены при назначении эплеренона, исходя из классового эффекта блокады минералокортикоидных рецепторов начинают лечение со спиронолактона и заменяют его при развитии у больного гинекомастии [80].

В рекомендациях ACC/AHA подчеркивается, что так как эффективность и безопасность лечения антагонистами альдостерона были показаны на фоне приема “петлевых” диуретиков, то в настоящее время их нельзя рекомендовать без соответствующей диуретической терапии, во время перерывов в приеме “петлевых” диуретиков антагонисты альдостерона необходимо отменять [48–50, 54]. В рекомендациях ВНОК/ОССН разграничиваются 2 фазы лечения больных ХСН спиронолактоном. При декомпенсации ХСН он рекомендуется как калийсберегающий диуретик в высоких дозах (100–300 мг однократно или в 2 приема утром и в обед в течение 1–3 нед) на фоне приема тиазидных или “петлевых” диуретиков до достижения компенсации, затем рекомендуется длительное назначение малых доз (25–50 мг) спиронолактона дополнительно к ИАПФ и β -АБ [2, 3].

Диуретики

Согласно современным рекомендациям, диуретики следует назначать всем больным с ХСН и признаками задержки жидкости на фоне приема ИАПФ и β -АБ [2, 3, 27, 29, 48–51, 54, 101].

Заслуживает внимания проблема выбора диуретика у больных ХСН. В последних версиях рекомендаций отда-

ется предпочтение торасемиду, который в отличие от других диуретиков блокирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), замедляет прогрессирование ХСН и улучшает прогноз [81, 82]. Малым дозам торасемида (2,5–5,0 мг) наряду с гипотиазидом российские рекомендации отдают предпочтение при начале мочегонной терапии (застой у больных ХСН II ФК). Только при их недостаточной эффективности надо увеличивать дозу торасемида или переходить к назначению мощных “петлевых” диуретиков, таких как фуросемид, этакриновая кислота и буметанид [2, 3]. Это согласуется с международными рекомендациями [27, 29, 48–51, 54, 101].

Больным с ХСН и легочной патологией в Национальных рекомендациях считается обязательным назначение ацетазоламида (0,25 мг 3 раза в день в течение 3–4 дней с 2-недельным перерывом) (степень доказанности В). Однако самый сильный из современных тиазидных диуретиков – метазолон, который в США рассматривается как основное дополнение к “петлевым” диуретикам, в РФ не зарегистрирован [2, 3].

В рекомендациях ESC и ACC/AHA обращается внимание на то, что тиазидные диуретики менее эффективны при снижении СКФ <30 мл/мин, и не рекомендуется использовать их в этой ситуации. Исключением является назначение их для усиления эффекта “петлевых” диуретиков [27, 29, 48–51, 54, 101].

Диуретикорезистентность и пути ее преодоления.

У больных ХСН нередко развивается резистентность к диуретической терапии. Существует ряд подходов к преодолению диуретикорезистентности [4, 5, 20, 93]. К ним относятся переход от таблетированных форм препаратов к их внутривенному введению (особенно эффективна постоянная внутривенная инфузия: фуросемид со скоростью 5–10 мг/ч), увеличение дозы диуретика (введение дозы вдвое большей, чем предыдущая неэффективная доза), применение эквивалентных доз других “петлевых” диуретиков (торасемида и буметанида, которые лучше реабсорбируются из желудочно-кишечного тракта, чем фуросемид), комбинация “петлевых” и тиазидных диуретиков [71]. Возможно внутривенное введение тиазидных диуретиков (гидрохлортиазида в дозе 250–500 мг) [93].

При недостаточной эффективности указанных мероприятий возможно назначение бессолевого альбумина, поскольку при гипоальбуминемии больные плохо отвечают на лечение диуретиками. Это существенно увеличивает экскрецию натрия у таких больных [93].

Применение гипертонических растворов (150 мл 1,4–4,6% раствора хлорида натрия) совместно с диуретиками в высоких дозах (фуросемидом 500–1000 мг) внутривенно капельно в течение 30 мин 2 раза в день в течение 6–12 дней при рефрактерной ХСН IV ФК приводило к большему диуретическому и натрийуретическому эффекту, меньшей вероятности повторных госпитализаций по поводу СН и смертности в течение 31 ± 14 мес, чем изолированное применение диуретиков в высоких дозах [66, 93].

В клинической практике часто используют низкие (почечные) дозы дофамина в сочетании с диуретиками, хотя имеющиеся данные клинических исследований четко не свидетельствуют о благоприятном воздействии его на почки. В гораздо большей степени он, как было показано,

нарушает кинетику кислорода в почках, ингибирует механизмы обратной связи, которые защищают почки от ишемии, и, возможно, усугубляет повреждения канальцев почек. В проспективном контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании влияния низких доз дофамина на показатели почечного сосудистого сопротивления установлено, что они могут ухудшать перфузию почек при острой почечной недостаточности [4, 5, 93].

При неэффективности перечисленных мероприятий показана ультрафильтрация или диализ. Удаление изотонической жидкости в этих ситуациях приводит к улучшению клинического состояния, уменьшению отеков, внутрисердечного давления, наполнения, улучшению функции миокарда и почек, снижению потребности в инотропной поддержке и уменьшению концентрации циркулирующих нейrogормонов [15, 24, 97].

В исследовании UNLOAD, в котором 200 больных рандомизированно проводили ультрафильтрацию или назначали диуретики внутривенно, в течение 48 ч ультрафильтрация приводила к большему снижению массы тела и застойных явлений, чем диуретическая терапия. Более того, через 90 дней вероятность повторной госпитализации с явлениями СН, а также ее длительность и вероятность незапланированных визитов среди больных, которым проводилась ультрафильтрация, были значительно меньше, чем среди больных, которым назначались диуретики [93]. Эти данные требуют дальнейшего подтверждения в более крупных рандомизированных исследованиях [59].

Сердечные гликозиды

Применение дигоксина при ХСН основывается главным образом на результатах исследования DIG [10, 45]. Хотя общая смертность при приеме дигоксина не уменьшалась, улучшался ФК и на 6% снижалась частота госпитализаций (относительное снижение почти на 30%), что было подтверждено у больных с синусовым ритмом [46]. Однако в последующих анализах было выявлено, что у женщин, получавших дигоксин, риск смерти увеличивался по сравнению с мужчинами (абсолютное увеличение на 4,2%, относительное – на 20%) [94].

При наличии фибрилляции предсердий, согласно рекомендациям ESC, сердечные гликозиды показаны при ХСН любой степени выраженности. Сердечные гликозиды замедляют желудочковый ритм, что улучшает работу сердца и уменьшает выраженность симптомов (степень доказанности В, класс рекомендаций I). Однако комбинация сердечных гликозидов и β -АБ более эффективна у больных с фибрилляцией предсердий, чем любой из этих препаратов по отдельности (степень доказанности В, класс рекомендаций IIa) [27, 29, 101].

В рекомендациях АСС/АНА подчеркивается, что, хотя дигоксин рутинно назначается больным с ХСН и постоянной формой фибрилляции предсердий, β -АБ обычно более эффективны для контроля ЧСС при их назначении совместно с дигоксином, особенно при нагрузке. Так как β -АБ повышают выживаемость и могут быть эффективны для контроля ЧСС при изолированном назначении, АСС/АНА рекомендуют у таких больных рассматривать дигоксин лишь как дополнительный препарат для контроля ЧСС [48–50, 54].

Национальные рекомендации относят дигоксин при фибрилляции предсердий к средствам первой линии, а при синусовом ритме считают его лишь 5-м препаратом после ИАПФ, β -АБ, антагонистов альдостерона и мочегонных. Применение лантозида С и строфантина К у больных ХСН нецелесообразно и должно быть ограничено [2, 3].

При назначении дигоксина учитывают клиренс креатинина, поддерживая концентрацию в сыворотке ниже 0,8 нг/мл у мужчин и женщин. Дозы дигоксина не титруются до целевых, и ряд экспертов в большинстве случаев не рекомендуют использовать длительное время дозы более 0,125 мг/сут [80]. Национальные рекомендации акцентируют внимание на том, что мощное положительное инотропное действие гликозидов проявляется при их применении в высоких дозах (для дигоксина – более 0,375 мг/сут), однако это чревато развитием интоксикации и негативным влиянием на прогноз (степень доказанности А). Поэтому дигоксин у больных ХСН всегда следует применять в малых дозах (до 0,25 мг, для больных с массой тела выше 85 кг – до 0,375 мг), в которых он действует преимущественно как нейrogуморальный модулятор и оказывает слабое положительное инотропное действие [2, 3]. ESC констатирует, что можно начинать лечение с дозы 0,25 мг 2 раза в день в течение 2 дней. Перед началом лечения всегда следует измерять уровень калия в плазме и состояние функции почек. При почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть пропорционально уменьшена [27, 29, 101].

ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты (ω_3 -ПНЖК)

Популяционные исследования показали, что умеренное употребление в пищу рыбы (1–2 порции в неделю) приводит к меньшей вероятности развития ХСН (как систолической, так и диастолической) [65]. В исследовании GISSI-HF было показано, что при назначении больным с ХСН II–IV ФК ω_3 -ПНЖК на фоне стандартной терапии смертность была несколько ниже, чем в контрольной группе (27 и 29% соответственно, относительное снижение риска составило 9%, $p = 0,041$). Несмотря на результаты указанного исследования, в рекомендации ESC и АСС/АНА ω_3 -ПНЖК не включены [27, 29, 48–51, 54, 101]. ВНОК/ОССН в 2009 г. добавили ω_3 -ПНЖК к основным препаратам для лечения ХСН [2, 3].

Порядок назначения лекарственных препаратов

Не вызывает сомнений положение о том, что пациентам с впервые выявленной систолической СН необходимо назначать диуретики для достижения и поддержания эуволемии, затем ИАПФ (или АРА при непереносимости) и β -АБ. Для большей эффективности эти препараты необходимо назначать как можно быстрее. Поскольку ИАПФ стали использовать в лечении СН до β -АБ, их, как правило, назначают перед применением β -АБ. В исследовании CARMEN, в котором назначали карведилол, эналаприл или комбинацию этих препаратов, не было значительных различий по их влиянию на смертность, частоту госпитализаций и по побочным эффектам в течение 18 мес [56]. В исследовании CIBIS III сначала назначали один из этих двух классов препаратов (бисопролол и/или эналаприл) в качестве монотерапии, а через 6 мес присоединяли второй для

оценки отдаленного прогноза комбинированной терапии через 24 мес. Начало терапии с ИАПФ или β -АБ мало влияло на большие сердечно-сосудистые события [107]. Однако даже после получения результатов этого исследования порядок назначения препаратов при СН, по-видимому, изменится мало [62].

Полемичен вопрос о том, какой препарат следует назначать больному с систолической СН при сохранении клинической симптоматики на фоне лечения диуретиками, ИАПФ и β -АБ. С фармакологической точки зрения это может быть антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРА, гидралазин/нитраты и дигоксин. В исследованиях CHARM-Added и Val-HeFT показано положительное влияние на заболеваемость и смертность, но не на смертность изолированно при назначении АРА больным, получавшим ИАПФ и β -АБ (при переносимости) [23, 76]. Однако одновременное использование ИАПФ и АРА в повседневной клинической практике встречается нечасто в связи с тем, что эффективность может перевешиваться увеличением частоты побочных эффектов [64]. Поскольку профиль побочных эффектов у антагонистов минералокортикоидных рецепторов и АРА существенно не различается, следует отдать предпочтение назначению антагонистов минералокортикоидных рецепторов при добавлении препарата, блокирующего РААС, больным, у которых сохраняется клиническая симптоматика, несмотря на прием ИАПФ и β -АБ. Из других имеющихся препаратов гидралазин и нитраты более эффективны у афроамериканцев, у которых концентрация ренина невысока и которые хуже, чем европейцы, отвечают на ИАПФ и АРА. Дигоксин, как правило, назначают для облегчения симптоматики и снижения частоты госпитализаций у пациентов с систолической СН и синусовым ритмом и для контроля частоты желудочкового ответа у больных с фибрилляцией предсердий [10, 62].

Фармакотерапия СН с сохраненной ФВ ЛЖ

Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СН-СФВ ЛЖ, или диастолическая СН) рассматривается в настоящее время как отдельное заболевание со своими особенностями [17, 33]. Специфического лечения, улучшающего выживаемость при СН-СФВ ЛЖ, не разработано [80]. Препараты, которые показали свою эффективность при СН со сниженной ФВ ЛЖ, неэффективны при СН-СФВ ЛЖ, даже несмотря на то что они нацелены на нейрогуморальную активацию, которая наблюдается при обоих состояниях [62].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и АРА при СН-СФВ ЛЖ хорошо изучены. Программа PEP показала благоприятное влияние периндоприла по сравнению с плацебо на большие клинические конечные точки в течение 1 года. Однако все эффекты лечения были ослаблены медленным набором и высокой частотой включения/исключения больных, и в общем результаты оказа-

лись нейтральными [22]. В двух исследованиях была проведена всесторонняя оценка роли АРА при СН-СФВ ЛЖ: в исследовании CHARM-Preserved кандесартан незначительно влиял на смертность или частоту госпитализаций по сравнению с плацебо [109]; в исследовании I-PRESERVE не выявлено преимуществ ирбесартана по сравнению с плацебо по влиянию на смертность и частоту госпитализаций [70].

Блокада симпатической нервной системы оценена у больных с СН-СФВ ЛЖ намного менее тщательно, чем блокада РААС. В исследовании SENIORS, в котором приблизительно у 1/3 пациентов имелась СН-СФВ ЛЖ, было показано уменьшение общей смертности и количества госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин в группе небиволола по сравнению с группой плацебо, сопоставимое с уменьшением, показанным для больных с нарушением систолической функции, включенных в это исследование [105]. Тем не менее сохраненная систолическая функция значительно не влияла на первичные конечные точки, что оставляет вопрос о назначении β -АБ при СН-СФВ ЛЖ открытым. Влияние β -АБ (метопролола сукцината) на прогноз при СН-СФВ ЛЖ в настоящее время изучается в широкомасштабном исследовании beta-PRESERVE [62, 111].

Самыми многообещающими препаратами в лечении СН-СФВ ЛЖ являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Альдостерон – потенциально профибротический фактор, а фиброз – ключевой патофизиологический процесс при этой патологии. В исследовании RAAM-DHF на фоне лечения эплереноном улучшались эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ, но не повышалась переносимость физических нагрузок [26]. В крупном исследовании TOPCAT в настоящее время сравниваются спиронолактон и плацебо [62].

Интересно понять, почему препараты, блокирующие нейрогуморальные системы, эффективны при СН со сниженной ФВ ЛЖ и неэффективны у больных с СН-СФВ ЛЖ. Наиболее вероятное объяснение заключается в гетерогенности популяции больных, которая исследуется под общим обозначением “СН-СФВ ЛЖ”. В частности, в нее могут включаться больные с гипертензией и некоторой степенью гипертрофии ЛЖ, а также больные с симптоматикой СН, исчезающей после изолированного снижения артериального давления, но без проявлений, поддающихся блокаде РААС или симпатoadренальной системы. Однако это только предположение, а истинные причины низкой эффективности лекарственной терапии СН-СФВ ЛЖ пока не ясны [62].

Работа выполнена при поддержке грантами Президента РФ МК-5070.2011.7 и РГНФ 10-06-00112а.

Окончание статьи см. в следующем номере нашего журнала. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru