

Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с позиций медицины, основанной на доказательствах

👁 А.А. Упницкий

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к напол-

нению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.

Классификация ХСН, составленная с учетом классификаций В.Х. Василенко, Н.Д. Стражеско, Н.М. Мухарлямова, а также Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), приведена в табл. 1.

Таблица 1. Классификация ХСН (Общество специалистов по сердечной недостаточности, 2001)

Стадия	Объективные признаки	Функциональный класс	Функциональный статус
I	Скрытая недостаточность кровообращения (НК), проявляющаяся одышкой, сердцебиениями и утомляемостью. В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена.	I	Легкое ограничение физической активности. Обычная нагрузка не вызывает чрезмерной усталости, сердцебиения, одышки.
IIA	Признаки НК в покое выражены умеренно. Толерантность к нагрузке снижена. Нарушения гемодинамики в большом или малом круге выражены умеренно.	II	В покое самочувствие хорошее. Обычная физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, одышке.
IIБ	Выраженные гемодинамические нарушения, в которые вовлечена вся сердечно-сосудистая система (большой и малый круги кровообращения)	III	Значительное ограничение физической активности. В покое самочувствие хорошее. Небольшая физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, одышке.
IIIA	Выраженные клинические и гемодинамические признаки НК в покое, но при активном лечении возможно перевести больного в предыдущий класс	IV	Любая физическая активность вызывает ощущение дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности могут быть даже в покое.
IIIB	Конечная дистрофическая стадия НК с выраженными нарушениями гемодинамики, обмена веществ и необратимыми изменениями органов и тканей		

Отнести больного к одному из 4 функциональных классов (ФК) ХСН по NYHA можно по результатам простого и безопасного теста с 6-минутной ходьбой. Пациенты, способные за 6 мин преодолеть:

- 426–550 м, соответствуют легкой ХСН (I ФК);
- 300–425 м – умеренной ХСН (II ФК);
- 150–300 м – среднетяжелой ХСН (III ФК);
- <150 м – тяжелой ХСН (IV ФК).

Принципы лечения ХСН

Составляющие лечения ХСН:

- диета;
- режим физической активности;
- психологическая реабилитация, врачебный контроль, обучение пациентов;
- медикаментозная терапия;
- хирургические, механические и электрофизиологические методы лечения;
- профилактика и лечение ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертонии (АГ) и других заболеваний, ведущих к развитию ХСН.

Цели лечения ХСН:

- устранение симптомов ХСН;
- замедление прогрессирования болезни путем защиты органов-мишеней (головной мозг, сердце, почки, сосуды);
- улучшение качества жизни больных;
- уменьшение частоты и длительности госпитализаций (и расходов);
- улучшение прогноза.

В настоящее время рекомендации по медикаментозному лечению ХСН строятся на доказательствах эффективности и безопасности лекарственных средств (табл. 2), полученных в проспективных рандомизированных контролируемых двойных слепых исследованиях, выполненных в соответствии с требованиями GCP (Good Clinical Practice). В соответствии с проектом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН в зависимости от того, насколько доказаны их эффектив-

Таблица 2. Влияние различных препаратов на качество жизни и выживаемость больных ХСН

Препараты	Качество жизни	Выживаемость
Диуретики	++++	0
Ингибиторы АПФ	++	++
β-адреноблокаторы	+	++
Ингибиторы АПФ + β-адреноблокаторы	++	+++
Антагонисты альдостерона	+	+
Ингибиторы АПФ + антагонисты альдостерона	++	+++
Дигоксин	+++	0
Гидралазин + нитраты	?	0
Нифедипин	+	–
Амлодипин	+	0
Антиаритмические препараты I класса	+	–
Амиодарон	+	0
Ингибиторы фосфодиэстеразы	+	–
Обозначения: “+”–“++++” – выраженность положительного эффекта; “–” – отрицательный эффект; 0 – влияние отсутствует; “?” – достоверные сведения отсутствуют.		

ность и безопасность, препараты для лечения ХСН подразделяют на три категории.

1. **Основные** – лекарства, эффект которых доказан, сомнений не вызывает и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (уровень доказательности А):

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) показаны всем больным с ХСН независимо от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации;
- β-адреноблокаторы применяют в качестве нейрогормональных модуляторов дополнительно к ингибиторам АПФ;
- диуретики показаны всем больным ХСН при симптомах задержки жидкости в организме (отеки, застой в малом круге кровообращения);
- сердечные гликозиды остаются средством выбора у больных ХСН при мерца-

Клиническая фармакология

тельной аритмии, а при синусовом ритме их применяют с осторожностью, в малых дозах;

- антагонисты рецепторов к альдостерону назначают вместе с ингибиторами АПФ при выраженной ХСН.

2. **Дополнительные** — средства, эффективность и безопасность которых были продемонстрированы в отдельных крупных исследованиях, но требуют уточнения (уровень доказательности В). По мере накопления данных препараты из этого класса могут переходить либо в основные, либо во вспомогательные средства:

- антагонисты рецепторов I-го подтипа к ангиотензину II (АРА II) — применяются у больных с побочными эффектами от ингибиторов АПФ (отек Квинке, упорный сухой кашель, кожные изменения);
- ингибиторы вазопептидаз (омапатрилат) — возможно, по эффективности препарат не уступает ингибиторам АПФ, но на сегодняшний день недостаточно доказательств его эффективности и безопасности.

3. **Вспомогательные** средства — их эффективность и влияние на прогноз при ХСН не определены либо не доказаны (уровень доказательности С). Эти препараты, как правило, не предназначены для лечения собственно ХСН, а применяются в определенных клинических ситуациях в качестве дополнительных:

- периферические вазодилататоры — нитраты, которые рекомендуется применять, в первую очередь, при сопутствующей стенокардии;
- антагонисты кальция — пролонгированные дигидропиридины применяют при стойкой АГ, несмотря на прием ингибиторов АПФ, диуретиков, β -адреноблокаторов, а также при рефрактерной стенокардии;
- антиаритмические препараты — амиодарон используют при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма;

- аспирин и другие антитромбоцитарные средства — для вторичной профилактики после острого инфаркта миокарда;
- негликозидные положительные инотропные средства — при обострении ХСН, протекающем с низким сердечным выбросом, упорной гипотонией и снижением ответа на диуретики;
- не прямые антикоагулянты — при риске тромбоэмболических осложнений, в первую очередь у пациентов с мерцательной аритмией, дилатацией камер сердца, внутрисердечными тромбами и после операций на сердечных клапанах;
- глюкокортикостероиды — в качестве симптоматических средств при упорной артериальной гипотонии;
- статины — при гиперлипидемиях;
- цитопротекторы — для улучшения функционирования кардиомиоцитов у пациентов с ХСН ишемической этиологии.

Основные средства для лечения ХСН

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ показаны всем **больным ХСН** при любой этиологии и стадии процесса. Эти препараты улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз при ХСН. Они эффективны на всех стадиях ХСН начиная с бессимптомной дисфункции левого желудочка до самых поздних стадий декомпенсации. Чем раньше начато лечение ими, тем выше шансы на продление жизни пациента. Ингибиторы АПФ являются на сегодняшний день наиболее обоснованным способом лечения ХСН с сохраненной систолической функцией.

Для каптоприла, эналаприла, рамиприда, лизиноприла и фозиноприла полностью доказана способность улучшать **прогноз** у больных с ХСН. Общепринята точка зрения о характерном для всего класса эффекте ингибиторов АПФ при ХСН и воз-

возможности применения периндоприла и квинаприла.

При развитии **побочных эффектов** (в 1–2% случаев — азотемия, в 2–3% — сухой кашель, в 3–4% — гипотония) ингибиторы АПФ могут быть заменены на АРА II.

Назначение ингибиторов АПФ начинается с малых доз, затем дозу постепенно титруют (не чаще 1 раза в 3 дня) до оптимальной (табл. 3). При отсутствии противопоказаний и гипотонии следует увеличивать дозу ингибитора АПФ до оптимальной — в среднем это половина дозы, применяющейся для лечения АГ. Во избежание гипотонии при приеме первой дозы ингибитор АПФ следует назначать не ранее чем через 24 ч после обильного диуреза, предварительно отменив вазодилататоры.

Следует избегать одновременного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов. Контролировать артериальное давление (АД) и электролиты крови надо через 1–2 нед после каждого повышения дозы.

При снижении клубочковой фильтрации <60 мл/мин дозы всех ингибиторов АПФ должны быть уменьшены вдвое, а при снижении <30 мл/мин — на 3/4. Исключением служит фозиноприл, который имеет два пути выведения из организма (через печень и почки) и поэтому не требует коррекции доз у пожилых и пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

β-адреноблокаторы

β-адреноблокаторы должны применяться у всех больных с ХСН, не имеющих противопоказаний, только в дополнение к ингибиторам АПФ и при условии стабильного состояния пациента.

Только для **трех β-адреноблокаторов** доказаны эффективность, безопасность и способность улучшать прогноз при ХСН:

- бисопролола (исследование CIBIS II, более 2600 больных, снижение риска смерти на 34%);
- метопролола с замедленным высвобождением (исследование MERIT-HF, 4000 больных, снижение риска смерти на 34%);
- карведилола (исследование COPERNICUS, более 2200 больных, снижение риска смерти на 35%).

Лечение β-адреноблокаторами должно начинаться с 1/8 целевой дозы. Увеличивать дозу следует не чаще 1 раза в 2 нед и при условии хорошей переносимости предыдущей дозы. **Титрование доз** β-адреноблокаторов при ХСН проводят следующим образом:

- бисопролол (конкор) назначают 1 раз в день, увеличивая дозу 1 раз в 2 нед: 1,25–2,5–3,75–5–7,5–10 мг (целевая доза);
- карведилол (дилатренд) назначают 2 раза в день в разовой дозе: 3,125–6,25–12,5–18,75–25 мг;

Таблица 3. Дозирование ингибиторов АПФ при ХСН (по Task Force of the Working Group on Heart Failure of the ESC, 1997)

Препарат	Начальная доза	Поддерживающая доза
Беназеприл (лотензин)	2,5 мг × 2 раза в день	5–10 мг × 2 раза в день
Каптоприл (капотен)	6,25 мг × 3 раза в день	25–50 мг × 3 раза в день
Квинаприл (аккупро)	2,5–5 мг × 1 раз в день	5–10 мг × 2 раза в день
Лизиноприл (привинил)	2,5–5 мг × 1 раз в день	5–20 мг × 1 раз в день
Периндоприл (престариум)	2 мг × 1 раз в день	4 мг × 1 раз в день
Рамиприл (тритаце)	1,25–2,5 мг × 2 раза в день	2,5–5 мг × 2 раза в день
Трандолаприл (гоптен)	0,5–1 мг × 1 раз в день	1–4 мг × 1 раз в день
Фозиноприл (моноприл)	10 мг × 1 раз в день	20–40 мг × 1 раз в день
Эналаприл (ренитек)	2,5 мг × 2 раза в день	10 мг × 2 раза в день

Клиническая фармакология

Таблица 4. Выбор диуретиков в зависимости от стадии ХСН (Горбачев В.В., 1999)

Группы диуретиков и их сочетания	Стадия недостаточности кровообращения		
	НК IА	НК IБ	НК II
Калийсберегающие	+	—	—
Тиазидные + калийсберегающие	+	+	—
Петлевые + калийсберегающие	—	+	+
Петлевые + тиазидные + калийсберегающие	—	—	+

- метопролол (беталок 3ОК) назначают 1 раз в день: 12,5–25–50–75–100–200 мг.

Противопоказаниями к назначению β-адреноблокаторов при ХСН служат: бронхи-

альная астма, симптомная брадикардия (<50/мин), симптомная гипотония (АД <90 мм рт. ст.), атриовентрикулярная блокада II степени или полная, тяжелый облитерирующий эндартериит.

Таблица 5. Основные различия в действии петлевых и тиазидных диуретиков при курсовом приеме

Характеристики	Тиазидные диуретики	Петлевые диуретики
Начало действия, ч	2	0,5
Пик действия, ч	4–6	1–2
Длительность действия, ч	12	4–6
Эффект при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин	—	+
Антигипертензивное действие	++	+
Выделение с мочой Na ⁺	↑↑	↑↑↑
Выделение с мочой Ca ²⁺	↓↓	↑↑↑
Феномен “рикошета”	—	+

Таблица 6. Суточные дозы диуретиков при ХСН

Препараты	Внутрь, мг	Внутривенно, мг
Дихлотиазид	25–100 (редко 200)	—
Политиазид	1–4	—
Клопамид	20–80	—
Хлорталидон	25–100	—
Фуросемид	20–1000 (редко 2000–4000)	20–250
Урегит	100–400	50–200
Верошпирон	25–200	—
Триамтерен	150–300	—
Амилорид	5–20	—

Диуретики

Диуретики при ХСН применяют с целью устранения отеочного синдрома и улучшения симптоматики. Их правильное применение позволяет также уменьшить количество госпитализаций. Вместе с тем диуретики не замедляют прогрессирование ХСН и не оказывают благоприятного влияния на прогноз. Поэтому их назначают только при задержке жидкости в организме (отеки, застой в малом круге кровообращения).

Диуретики больным с ХСН назначают дифференцированно в зависимости от стадии недостаточности кровообращения (табл. 4). При ХСН для дегидратации применяют тиазидные и петлевые диуретики — курсами и длительно (табл. 5, 6).

Петлевые диуретики (фуросемид, урегит, буметанид) — самые эффективные, они сохраняют активность даже при ХПН. При ХСН фармакокинетика **фуросемида** имеет особенности: замедляется его абсорбция при приеме внутрь, снижается концентрация в плазме и увеличивается время достижения пика концентрации. Общее количество абсорбированного фуросемида тем не менее не изменяется. Ответ пациентов с ХСН на фуросемид при его приеме внутрь “сглажен” из-за отсутствия пика концентрации в плазме и снижения доставки препарата к канальцам. Несмотря на эти нару-

шения фармакокинетики, адекватный диурез может быть получен, если назначить достаточно высокую дозу (240 мг).

Причинами развития **рефрактерности к диуретикам** у больных с ХСН могут быть:

- несоблюдение предписаний врача относительно приема диуретиков и других лекарств, потребление большого количества поваренной соли;
- сопутствующие патологические состояния — выраженная дисфункция миокарда, почечная недостаточность, артериальная гипотония (в том числе медикаментозно обусловленная), цирроз печени, нефротический синдром, гипоксемия;
- одновременный прием других лекарств (нестероидные противовоспалительные препараты, сильнодействующие гипотензивные средства, дифенин, фенобарбитал).

Побочные эффекты диуретиков:

- нарушения электролитного баланса (гипо- или гиперкалиемия, гипонатриемия, гипо- или гиперкальциемия, гипомагниемия, гипохлоремия);
- метаболические нарушения (гипергликемия, гиперурикемия, гиперлипидемия);
- аллергические реакции (кожные, острый отек легких, интерстициальная нефропатия, интерстициальная пневмопатия, лекарственная лихорадка, апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, преходящая миопия);
- токсические воздействия (ототоксичность, гепатотоксичность, острый панкреатит, эмбриотоксичность).

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды (СГ) не улучшают прогноз больных с ХСН и не замедляют прогрессирование болезни, но улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, уменьшают количество госпитализаций, связанных с декомпенсацией (уровень доказательности А).

Механизмы действия СГ при ХСН включают эффекты:

- положительный инотропный (повышение силы сердечных сокращений);
- отрицательный хронотропный (урежение сердечных сокращений);
- отрицательный дромотропный (замедление атриовентрикулярного проведения);
- нейромодуляторный (компенсаторное повышение вагусного влияния на сердце).

Выраженное положительное инотропное действие СГ (**дигоксина**) проявляется в дозах более 0,375 мг/сут. Вместе с тем такие дозы создают высокий риск дигиталисной интоксикации, поэтому доза дигоксина у больных с ХСН должна составлять 0,25 мг/сут. При ХПН суточную дозу дигоксина следует уменьшать пропорционально клиренсу креатинина или заменить дигоксин на дигитоксин, который элиминируется печенью. У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны составлять 0,0625–0,125 мг.

При наличии мерцательной аритмии дигоксин выходит в средства первого ряда для лечения ХСН, в то время как при синусовом ритме этот препарат занимает четвертое место по значимости после ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов и диуретиков. Его применение требует осторожности у пациентов с ИБС и стенокардией.

Ряд факторов могут влиять на чувствительность пациента к СГ.

Повышают чувствительность к СГ или их концентрацию в плазме крови:

- пожилой возраст;
- острый инфаркт миокарда;
- ишемия миокарда;
- тяжелое поражение миокарда (кардио-мегалия, фракция выброса левого желудочка <30%);
- миокардит;
- гипокалиемия или гипомагниемия;
- гиперкальциемия;
- повышенная активность симпатoadrenalовой системы;

Клиническая фармакология

- легочная недостаточность (гипоксия, ацидоз);
- почечная недостаточность (для дигоксина);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- гипотиреоз;
- некоторые другие препараты (хинидин, амиодарон, верапамил).

Снижают чувствительность к СГ или их концентрацию:

- гипертиреоз (тиреотоксикоз);
- одновременный прием антацидов, холестирамина, фенобарбитала, дифенина и др.;
- также чувствительность к СГ снижена у новорожденных и маленьких детей.

Проявления дигиталисной интоксикации подразделяют на:

- диспепсические — анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе;
- неврологические — утомление, головная боль, мышечная слабость, расстройства зрения, страх, бред, галлюцинации, судороги;
- смешанные и редкие — тромбоцитопения, аллергический васкулит, гинекомастия, бронхоспазм.

Антагонисты альдостерона

Конкурентным антагонистом альдостерона является **альдактон**. Блокада влияния альдостерона на рецепторы дистальных канальцев почек приводит к небольшому увеличению диуреза и натрийуреза, а также к задержке в организме калия. Такое же действие на рецепторы миокарда уменьшает процессы фиброза и ремоделирования сердца, а блокада рецепторов эндотелия

сопровождается гипотензивным и ангиопротекторным эффектами.

При декомпенсации ХСН альдактон назначают в дозе 150–300 мг (однократно утром или утром и в обед) на период 2–3 нед до достижения компенсации, после чего дозу уменьшают.

Критерии эффективности альдактона при рефрактерном отеком синдроме:

- увеличение диуреза на 20–25%;
- уменьшение жажды, сухости во рту, исчезновение специфического “печеночного” запаха изо рта;
- стабильная концентрация калия и магния в плазме, несмотря на положительный диурез.

Основные побочные эффекты альдактона — гиперкалиемия, гинекомастия (в 7–8% случаев).

Дополнительные средства для лечения ХСН

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II

Показанием к назначению АРА II при ХСН сегодня является непереносимость ингибиторов АПФ.

При ХСН доказан эффект лишь двух препаратов этого класса — лозартана и валсартана, однако исследования этих средств при ХСН продолжаются. Дозирование основных АРА II при ХСН представлено в табл. 7.

Ингибиторы вазопептидаз

Омопатрилат блокирует одновременно АПФ и фермент нейроэндопептидазу, разрушающий натрийуретические пептиды. По влиянию на симптомы, заболеваемость и

Таблица 7. Стартовые и средние терапевтические дозы АРА II при ХСН

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза
Лозартан (козаар)	25 мг × 1 раз в день	100 мг × 1 раз в день
Валсартан (диофан)	40 мг × 2 раза в день	160 мг × 2 раза в день
Кандесартан (атаканд)	2 мг × 1 раз в день	16 мг × 1 раз в день
Ирбесартан (апровель)	75 мг × 1 раз в день	150 мг × 1 раз в день

прогноз у декомпенсированных больных омпатрилат не уступает ингибиторам АПФ, а по влиянию на сердечно-сосудистую смертность превосходит их (уровень доказательности В). Вместе с тем его безопасность в отношении развития ангионевротического отека в настоящее время уточняется.

Вспомогательные средства для лечения ХСН

Периферические вазодилататоры

Нитраты могут назначаться при ХСН лишь при наличии доказанной ИБС и стенокардии (если нитраты оказываются эффективными у данного пациента).

Из артериоларных вазодилататоров при ХСН могут применяться лишь дигидропиридины длительного действия — **амлодипин**.

Антагонисты кальция

Ритмозамедляющие антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) противопоказаны при ХСН выше I ФК, поскольку ухудшают ее течение и повышают летальность у таких пациентов (уровень доказательности В). Их можно применять у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка (уровень доказательности С).

Короткодействующие дигидропиридины также противопоказаны при ХСН. **Амлодипин** — единственный из антагонистов кальция, не ухудшающий прогноз при ХСН. Показания к назначению амлодипина при ХСН:

- наличие упорной стенокардии и/или АГ;
- высокая легочная гипертензия;
- выраженная клапанная регургитация.

Антиаритмические препараты

При ХСН антиаритмические препараты следует применять только при жизнеугрожающих и симптомных нарушениях ритма сердца (уровень доказательности В). Антиаритмические препараты I и IV классов при ХСН противопоказаны (уровень доказательности В).

При неэффективности β -адреноблокаторов используют **амиодарон** в поддерживающей дозе 100–200 мг/сут. При пароксизмах мерцания предсердий показан амиодарон, а при противопоказаниях к нему — соталол.

Негликозидные инотропные средства

Постоянное применение негликозидных положительных инотропных средств повышает летальность больных с ХСН (уровень доказательности А). В то же время при кратковременном использовании они оказывают благоприятное влияние на гемодинамику и симптомы у пациентов с ХСН, улучшают ответ на диуретики, хотя это может оказать негативное влияние на отдаленный прогноз (уровень доказательности В).

Рекомендуемая литература

- Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? // Сердечная недостаточность. 2003. № 4. С. 9—11.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000. 266 с.
- Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А. Особенности фармакокинетики лекарственных средств при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2000. № 4. С. 152—162.
- Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006.
- Приказ Минздрава РФ № 164 “Об утверждении отраслевого стандарта “Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность” от 27 мая 2002 г.
- Упницкий А.А. Исследование MERIT-HF: новые доказательства и руководство к действию // Сердечная недостаточность. 2003. № 1. С. 33.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. VI / Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. М., 2005.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. 1999. V. 353. P. 9—13.