

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.А. Ефремова¹
Л.А. Камышникова²

**1) Белгородский
государственный
университет**

**2) Муниципальная городская
клиническая больница №1,
г. Белгород**

e-mail: ludmila_kam@mail.ru

Представлен обзор современных данных по лечению хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, лечение.

Одним из главных заболеваний второй половины XX века является атеросклероз и его последствия – гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России составляет 5,5%, а если принять во внимание пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то речь может идти о 11,7% населения [1]. Отмечена четкая тенденция к росту числа больных ХСН во всем мире. В ближайшие 50 лет именно ХСН станет основной проблемой кардиологии.

Ежегодная смертность от сердечной недостаточности (СН) возросла с 1970 года более, чем в 4 раза. В Европейском сообществе зарегистрировано от 2 до 10 млн. случаев СН на 500 млн. популяции, что составляет от 0,4 до 2%. Всего на Земле болеет 15 млн. и более одного млн. ежегодно возникающих случаев [2].

Кроме широкого распространения сердечную недостаточность отличает:

1) высокий уровень госпитализации и смертности (за 15 лет число госпитализаций с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз; пятилетняя выживаемость больных с ХСН ниже 50%), причем до половины всех смертей приходится уже на первый год болезни [3];

2) резкое повышение заболеваемости с увеличением возраста больных. (По данным Фремингемского обследования заболеваемость в течение 30 лет жизни драматически возрастает в популяции с 1% в возрастной группе 50-59 лет до 10% в группе 80-89 лет);

3) самыми частыми причинами ХСН в Европе и в России в последние годы стали ИБС и инфаркт миокарда (ИМ), которые встречаются у 60-70% стационарных больных и ассоциируются прежде всего с нарушением систолической функции ЛЖ. Среди других причин развития ХСН следует отметить также дилатационную кардиомиопатию, ревматические пороки сердца. В старших возрастных группах (старше 60 лет) в основе развития СН наряду с ИБС ведущую роль приобретает артериальная гипертензия (АГ) и гипертоническое сердце, связанные, в первую очередь, с развитием диастолических нарушений, чему способствует также возрастное уменьшение мышечного элемента и повышенное образование фиброзной ткани в миокарде пожилых. Третьей важнейшей причиной ХСН и также в старших возрастных группах является СД 2 типа, который вместе с АГ определяет все возрастающее количество пациентов с ХСН [4];

4) "постарение" контингента пациентов с ХСН столь же неизбежно будет сопровождаться ростом числа атипичных форм заболевания, и, в первую очередь, с асимптоматической левожелудочковой дисфункцией, а также форм, протекающих с сохранением систолической функции сердца, число которых минимум в 4 раза превышает количество зарегистрированных случаев [3];

5) "постарение" контингента больных рождает еще одну проблему – усиление роли характерных возрастных изменений миокарда (увеличение жесткости и, ухудше-



ние диастолического расслабления левого желудочка) в патогенезе ХСН. Частая диастолическая дисфункция служит причиной декомпенсации у 12% больных. Очевидно, что в ближайшей перспективе вопросам диагностики и специфического лечения диастолической дисфункции будет уделено первостепенное внимание [5].

Помимо чисто эпидемиологических парадоксов – увеличение распространенности СН на фоне улучшения общей ситуации с сердечно-сосудистой патологией, роста асимптоматических и диастолических форм заболевания последнее десятилетие уходящего столетия преподнесло немало сюрпризов, связанных с вопросами медикаментозного и немедикаментозного лечения ХСН:

1. В первую очередь, следует вспомнить коллизии, связанные с принципиальным и казалось незыблемым направлением терапии ХСН – положительными инотропными средствами. Фармакологическое увеличение сократимости "ослабленного миокарда" представлялось логичным способом борьбы с ХСН. Однако, специальные многоцентровые исследования с ингибиторами фосфодиэстеразы, бетаадреностимуляторами и др. инотропными стимуляторами показало, что длительное лечение этими средствами приводит не к снижению, а, наоборот, к увеличению летальности больных с ХСН, особенно случаев внезапной смерти.

Под невольным давлением этих данных резко ослабили позиции "классических" инотропных средств – сердечных гликозидов и потребовалось долгих 5 лет для того, чтобы исследование DIG (1996) в какой-то степени реабилитировало дигоксин [3].

2. Зеркальным отражением "истории" с инотропными стимуляторами выглядят события с бета-адреноблокаторами – препаратами с отрицательным инотропным эффектом. Именно за их способность "ослаблять" сократительную способность сердца они долгое время были абсолютно противопоказанными у больных ХСН. Однако благодаря результатам многоцентровых исследований оказалось совершенно иное.

Оказалось, что карведилол, бисопролол, метопролол снижают риск смерти ХСН и улучшают их прогноз.

3. Основной девиз смены медикаментозных подходов в лечении ХСН звучит: "От стимуляции сердца – к его разгрузке".

4. В полном "диссонансе" с этим является ситуация с физическими нагрузками. При СН нарушается метаболизм и функция периферических мышц.

Рекомендации врачей "старой" школы требовали соблюдения покоя, длительного постельного режима, ограничения их физической активности. Исследования последних лет выявили, что регулярная физическая нагрузка не только не вредит больным с ХСН, но даже наоборот, стимулируя состояние периферического кровообращения и скелетной мускулатуры, способствует его более эффективному лечению, уменьшению количества препаратов и улучшает качество жизни. Вывод: "От физической нагрузки сердца к физической стимуляции периферического кровообращения".

5. Показатели эффективности многоцентровых клинических исследований препаратов могут не совпадать с результатами их применения в реальной жизни. Возникает парадоксальная ситуация, когда рекомендации по лечению больных ХСН даются на основании исследования группы пациентов, относительно редко встречающихся в реальной врачебной деятельности. Поэтому ближайшей задачей становится максимальное приближение условий и результатов проведения клинических испытаний препаратов к условиям реальной клинической практики.

Клинический синдром СН продолжает удивлять кардиологов: за последние 30 лет мы наблюдаем разрушение практически всех "классических" и "фундаментальных" концепций, касающихся клинического понимания этого синдрома: нейроэндокринный ответ, ранее считавшийся компенсаторной реакцией организма для противодействия условиям "недостаточности", сейчас рассматривают в качестве вредоносного ответа организма.

В основе Российских национальных рекомендаций по лечению ХСН (2007 г.) положено шесть основных классов лекарственных средств [4]:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации.

- β -адреноблокаторы (β -АБ) – нейрогормональные модуляторы, применяемые «сверху» (дополнительно) к иАПФ.
- Антагонисты рецепторов к альдостерону, применяемые вместе с иАПФ и β -АБ у больных с выраженной ХСН.
- Диуретики – показаны всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме.
- Сердечные гликозиды – в малых дозах и с осторожностью при синусовом ритме, хотя при мерцательной аритмии они остаются средством выбора.
- Антагонисты рецепторов к ангиотензину II могут применяться не только в случаях непереносимости иАПФ, но и наряду с иАПФ в качестве средства первой линии для блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных с клинически выраженной декомпенсацией.

Ингибиторы АПФ

Исследования последних лет окончательно закрепили за нейрогуморальной теорией ведущее место в патогенезе сердечной недостаточности, главную роль в которой играют РААС и симпатическая нервная система (СНС).

Резюмируя перечень факторов, участвующих в механизме действия иАПФ можно суммировать, что они: блокируют ангиотензин-превращающий фермент; нарушают образование ключевого вазоконстрикторного и антидиуретического фактора – ангиотензина II; нарушают разрушение брадикинина.

Выявляются новые положительные свойства иАПФ, например, коронаролитическое и дезагрегационное действие, блокада пролиферации соединительной стромы миокарда, гипогликемический эффект и др. Хотя принципиальных различий в эффектах иАПФ не существует и все они в одинаковой мере используются при лечении гипертонической болезни, лишь немногие препараты рекомендуется применять для лечения ХСН.

Максимальную степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» иАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения – эналаприл и каптоприл. Впервые возможность изменения прогноза за счет применения каптоприла была доказана в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SAVE. Впервые было показано, что применение каптоприла позволяет снизить смертность больных с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда (ИМ) [6].

Также доказана лечебная эффективность фозиноприла. Одним из наиболее значимых стало двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST). Был сделан вывод, что фозиноприл достоверно останавливает прогрессирование сердечной недостаточности и повышает толерантность пациентов с ХСН к физической нагрузке. В двойном слепом плацебо-контролируемом проспективном исследовании Fosinopril Heart Failure Study (FHF, E.J. Jr. Brown и соавт.) продолжительностью 24 недели было проанализировано влияние фозиноприла в дозе 10 или 20 мг в сутки на течение ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ). Пациенты получали сопутствующую терапию только диуретиком. Продолжительность нагрузки на тредмилле достоверно увеличилась в группе фозиноприла на 28,4 с, а в группе плацебо снизилась на 13,5 с ($p = 0,047$). Улучшение течения ХСН по NYHA в группе фозиноприла отмечали у 24% испытуемых. Препарат имел хороший профиль переносимости [7].

Важной отличительной особенностью фозиноприла является сбалансированный двойной путь выведения из организма – почечная экскреция с мочой и печеночная деградация активных метаболитов с последующим их удалением с желчью через желудочно-кишечный тракт. Важно то, что участие обоих путей в выведении фозиноприлата примерно одинаково (50/50%) и они взаимокompенсируют друг друга: при снижении функции почек возрастает печеночная фракция выведения и, наоборот, уменьшение печеночного клиренса компенсируется увеличением почечной экскреции фозиноприлата.

Благодаря такому механизму выведения, фармакокинетика фозиноприла мало зависит от состояния печени и почек, исчезает риск кумуляции препарата, что составляет основу его безопасного применения у всех категории больных, в том числе у по-



жилых пациентов и при сопутствующей почечной и печеночной недостаточности, что также позволяет использовать единую начальную дозу для всех пациентов, которая в большинстве случаев составляет 10 мг в сутки.

Широкую доказательную базу имеет лизиноприл и периндоприл. Причем способность периндоприла достоверно уменьшать количество госпитализаций было доказана в группе пожилых больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ [8]. В исследовании ATLAS проводилось сравнение эффективности высоких (32,5-35 мг/сут) и низких (2,5-5 мг/сут) доз лизиноприла в лечении сердечной недостаточности. Всего в исследовании участвовали 3164 больных с ХСН II-IV ФК (NYHA), имевших фракцию выброса менее 30%. Наибольшим было снижение риска новых госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности – на 24% в группе больных, получавших высокие дозы препарата. Также достоверно уменьшился риск общей смертности и всех случаев госпитализаций – на 12% [9].

Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности, ИБС) возможно использование только двух иАПФ – периндоприла и рамиприла. Причем степень доказанности профилактики ХСН при ИБС максимальна для периндоприла. К тому же периндоприл в исследовании EUROPA достоверно уменьшал риск развития ХСН на 39%, превосходя по этому показателю другие иАПФ. Полученные данные исследования (НОРЕ) свидетельствуют о том, что благоприятные эффекты рамиприла выходят за рамки гипотензивного действия и могут быть связаны с прямым тканевым действием препарата. Важно отметить, что рамиприл давал сходный эффект на суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений в различных подгруппах больных, выделенных в соответствии с протоколом. Терапия рамиприлом улучшала прогноз и у больных, получавших другие эффективные средства, включая ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы и гиполипидемические средства [10].

В дополнение к шести препаратам с полностью доказанной эффективностью в крупных международных многоцентровых исследованиях добавлены еще два иАПФ, показавшие свою эффективность в лечении ХСН на меньшем числе пациентов – квинаприл и спираприл [11]. Важную роль играет и тот факт, что эти препараты показали свою эффективность и в многоцентровых российских программах ВНОК и ОССН по лечению больных ХСН.

Блокаторы β -адренергических рецепторов

К настоящему времени завершено более 30 плацебо–контролируемых исследований, включивших больше 20000 больных ХСН, которые показали способность β -АБ снижать смертность больных с декомпенсацией на 29% (что даже больше, чем при применении иАПФ). Хотя, справедливости ради, нужно отметить, что в большинстве случаев β -АБ применялись дополнительно к иАПФ.

Вот результаты основополагающих исследований, сформировавших концепцию использования этой группы препаратов для лечения ХСН:

- COPENICUS с неселективным β_1 - и β_2 -, а также α_1 -блокатором карведилолом (более 2200 больных с ХСН с исходной ФВ < 25%), позволившее снизить риск смерти на 35%;
- исследование CIBIS-III у 1050 больных с ХСН II–III ФК, доказавшее, что по эффективности и безопасности начало лечения с применением β_1 -селективного β -АБ бисопролола (в течение 6 месяцев) с последующим переводом на его комбинацию с эналаприлом не уступает общепринятому режиму – началу лечения с иАПФ эналаприла с последующим переводом на комбинацию иАПФ плюс β -АБ.

По крайней мере, два типа β -адреноблокаторов – β_1 -селективные (кардиоселективные): бисопролол [12] и метопролол сукцинат с замедленным высвобождением препарата, а также некардиоселективный β_1 - и β_2 -блокатор с дополнительными свойствами α_1 -блокатора, антиоксиданта и антипролиферативного средства – карведилол [13], доказали эффективность и безопасность, способность улучшать прогноз больных с ХСН и уменьшать число госпитализаций. Хотя ретроспективный анализ показывает, что другие β -АБ, рекомендованные для лечения ХСН – бисопролол и метопролол сук-

цинат замедленного выведения – не только снижают риск госпитализаций, но и улучшают прогноз, снижают риск смерти больных ХСН старше 65 лет. Длительный прием метопролола сукцината привел к увеличению толерантности больных к физической нагрузке, уменьшению функционального класса и потребности в диуретиках. Препарат вызывал увеличение фракции выброса левого желудочка и оказывал антиишемическое и антиаритмическое действие. Использование метопролола сукцината в тщательно подобранной дозе не сопровождалось увеличением времени гипотонии по данным суточного мониторирования АД. В то же время индекс времени гипертензии уменьшился. Качество жизни при лечении метопрололом не ухудшилось [14].

В 2005 г. были озвучены результаты исследования SENIORS, в котором оценивалось влияние β -адреноблокатора небиволола на течение ХСН у больных пожилого возраста. Показано, что небиволол достоверно на 16% снижает риск смерти и госпитализаций из-за сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН старше 70 лет. Небиволол представляет собой высокоселективный β_1 -адреноблокатор III поколения с вазодилатирующим эффектом через стимуляцию выработки NO эндотелием сосудов. Клинические исследования показали, что ухудшение течения ХСН может быть результатом резкого снижения выработки эндотелиального NO, причем дефицит NO прямо пропорционален степени тяжести СН (чем выше функциональный класс, тем выраженнее эндотелиальная дисфункция, связанная с дефицитом NO). Поэтому прямой эффект небиволола на сосудистый эндотелий в сочетании с кардиоселективной β -блокирующей активностью может значительно улучшить органную перфузию и эндотелиальную функцию при ХСН. Препарат существенно улучшал качество жизни больных, переносимость физической нагрузки, сокращал показатели ишемии миокарда, благоприятно влиял на гемодинамику, параметры ремоделирования и сократительную функцию миокарда левого желудочка. Кроме того, отмечалось положительное влияние небиволола на агрегацию тромбоцитов, реологические свойства и липидный спектр крови. Небиволол не только оказался эффективным антигипертензивным средством, но и отличался превосходной переносимостью по сравнению с другими β_1 -адреноблокаторами, оказывал благоприятное влияние на течение и исходы ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ [15].

Таким образом, многочисленными исследованиями показано, что β -блокаторы снижают смертность при ХСН вне зависимости от причин, уменьшают число госпитализаций. Эти препараты должны назначаться сразу после диагностирования при ХСН, как препараты, надежно снижающие риск внезапной смерти, наиболее высокий в первый год заболевания. Регулярное применение β -адреноблокаторов положительно влияет на ремоделированное сердце и сосуды, создавая условия для понижения функционального класса ХСН. Лечение β -блокаторами должно проводиться индивидуально, с постепенным возрастанием дозировок до рекомендованных целевых значений [16].

Антагонисты альдостерона

Как правило, из клинической деятельности врачей выпадает еще одно немаловажное звено РААС – гормон альдостерон. Альдостерон играет важную роль в патофизиологии СН вследствие того, что этот гормон вызывает:

- задержку натрия;
- потерю магния и калия;
- фиброз миокарда и сосудов;
- непосредственное повреждение сосудов и дисфункцию барорецепторов;
- препятствует захвату норадреналина миокардом;

В последнее время описан эффект ускользания. Его суть состоит в том, что при применении иАПФ или антагонистов рецепторов АТII активность альдостерона уменьшается в начальный период лечения и вновь повышается в последующем. Это объясняется наличием значительного числа других биологических активаторов синтеза альдостерона (адренокортикотропный гормон, эндотелин). Таким образом, даже полная блокада АТII на рецепторном уровне не исключает стимуляцию синтеза альдостерона у больных с СН. Следовательно, для блокады синтеза альдостерона необходим самостоятельный препарат.

Для длительного лечения больных с выраженной декомпенсацией III-IV ФК



рекомендуется использование малых (25-50 мг) доз спиронолактона дополнительно к иАПФ и β -АБ в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать РААС, улучшать течение и прогноз больных с ХСН. В исследовании RALES было показано, что назначение 25 мг спиронолактона плюс к иАПФ и β -АБ позволяло достоверно снижать риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации. В группе спиронолактопа было выявлено достоверное снижение риска смерти от прогрессирования заболевания и внезапной смерти. В группе спиронолактона также обнаружено улучшение симптомов, а частота госпитализации была на 15% ниже. Вторые пришли к выводу, что блокада рецепторов альдостерона спиронолактоном в сочетании с иАПФ значительно снижает риск внезапной смерти по кардиальным причинам. Они показали, что спиронолактон обладает "кардиопротекторными" свойствами, поскольку наблюдалось не только воздействие спиронолактона на потерю калия и задержку натрия, но и улучшение прогноза.

На сегодня именно сочетание трех нейрогуморальных модуляторов (иАПФ + β -АБ + антагонист альдостерона) является наиболее рациональной схемой лечения больных с тяжелой ХСН.

Вопрос о применении малых доз антагонистов альдостерона в комбинации с другими нейрогуморальными модуляторами для лечения больных с начальными стадиями ХСН (I-II ФК) остается открытым. Хотя уже имеются данные, что у пациентов, перенесших ИМ, осложнившийся развитием ХСН II ФК, применение нового антагониста альдостерона эплеренона позволяло снижать риск смерти, в том числе и внезапной [17].

Следует помнить, что при наличии повышенного уровня креатинина сыворотки (>130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, гиперкалиемии, причем даже умеренной ($>5,2$ ммоль/л), сочетание антагонистов альдостерона с иАПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля.

Несмотря на необходимость контроля биохимического анализа крови, антагонисты альдостерона по праву занимают место в списке основных групп препаратов, применяемых для лечения ХСН. По результатам исследований EPHEsus и RALES различий в выраженности эффектов антагонистов альдостерона у больных ХСН разного пола не выявлено [18].

Диуретические (мочегонные) средства

Задержка жидкости в организме и формирование отеков является типичным и наиболее известным проявлением ХСН. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных ХСН.

Диуретики выполняют функцию лишь одного из компонентов дегидратационного лечения. Поэтому применение мочегонных препаратов должно быть строго обоснованным, обязательно сочетаться с использованием нейрогуморальных модуляторов, таких как иАПФ и антагонисты альдостерона, а также препаратов, удерживающих жидкость в сосудистом русле и улучшающих почечный кровоток и фильтрацию.

Основные положения дегидратационной терапии, в том числе применения диуретиков, сводятся к следующему:

1) Лечение мочегонными средствами начинается лишь при клинических признаках застоя (II А стадия, II ФК по классификации ОССН). Впрочем мочегонными не лечат, т. к. они, как сказано выше, не замедляют прогрессирования ХСН.

2) Лечение мочегонными начинается с применения слабейшего из эффективных препаратов. Предпочтение следует отдавать тиазидным диуретикам (гипотиазид) и, лишь при их недостаточной эффективности, переходить к назначению мощных петлевых диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид).

3) Лечение необходимо начинать с малых доз, в последующем подбирая дозу

4) Тиазидные диуретики (гипотиазид), эффективны при уровне фильтрации до 30-50 мл/мин. Поэтому при почечной недостаточности их применение бесполезно.

Из общей группы диуретиков обращает внимание новый препарат – торасемид, который зарегистрирован в 2006 году в России как самый эффективный и безопасный петлевой диуретик. Стартовая доза препарата 5-10 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100-200 мг в сутки. Торасемид – типичный петлевой диуретик,

блокирующий реабсорбцию натрия и воды в восходящей части петли Генле. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид. Торасемид имеет лучшую и предсказуемую всасываемость, по сравнению с фуросемидом, причем его биодоступность не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида.

Торасемид оказывает также блокирующее действие на рецепторы альдостерона. Он дает более длительный диуретический эффект и реже вызывает гипокалиемию, чем фуросемид. В контролируемых исследованиях у больных с сердечной, почечной недостаточностью и декомпенсированным циррозом печени торасемид по эффективности и безопасности не уступал фуросемиду. Препарат может успешно применяться при нарушении функции почек и ухудшении всасывания фуросемида у больных с тяжелой сердечной недостаточностью вместо фуросемида. Всасывание торасемида не зависит от степени сердечной недостаточности [19].

Сердечные гликозиды

Лечение дигиталисом рекомендуется при ХСН, вызванной систолической дисфункцией ЛЖ. Общеизвестно, что сердечные гликозиды являются препаратами выбора для легких функциональных классов ХСН, у больных с мерцанием и трепетанием предсердий, в последние годы и при синусовом ритме. Применение сердечных гликозидов примерно вдвое снижает риск декомпенсации ХСН и, у части больных, повышает толерантность к физической нагрузке, не оказывая влияния на прогноз жизни.

Исследованиями DIG отмечена тенденция к снижению смертности от прогрессирующей СН вследствие декомпенсации ХСН в группе лечения дигоксидом – в среднем на 12%. Наибольшая польза применения дигоксина отмечалась у больных с низкой ФВ ЛЖ – менее 25. Исследования DIG (включающее 7788 больных) показало, что осторожное применение невысоких доз дигоксина в лечении больных ХСН и синусовым ритмом особенно при низкой ФВ оправдано с клинической точки зрения, хотя и не улучшает значимо прогноз заболевания.

Малые дозы дигоксина обладают нейромодулирующей активностью и вызывают нелинейные изменения ФВ ЛЖ, повышение толерантности к физической нагрузке, положительное влияние на изменения суточной вариабельности ритма, пиковое потребление кислорода и концентрацию нитроглицерина. Эти изменения отсутствуют при переходе на более высокие дозы.

Дигоксин в малых дозах (0,25 мг/сут) при длительном приеме у больных с легкой и умеренной ХСН может как блокировать, так и стимулировать симпатическую активность, которые носят дозозависимый характер.

Применение дигоксина в больших дозах (0,5 мг/сут) у больных с ХСН и синусовым ритмом нецелесообразно в связи с отсутствием дозированного влияния на степень прироста толерантности к физической нагрузке и потерей нейромодулирующего эффекта.

При мерцательной аритмии дигоксин можно использовать в качестве средства «первой» линии благодаря его способности замедлять атриовентрикулярную проводимость и снижать ЧСС (а не из-за положительного инотропного действия).

Таким образом, сердечные гликозиды остаются в числе основных средств лечения ХСН. Препараты этой группы не улучшают прогноза больных ХСН и не замедляют прогрессирования болезни, но улучшают клиническую симптоматику, качество жизни и снижают потребность в госпитализациях из-за обострения декомпенсации, причем не только при мерцательной аритмии, но и при синусовом ритме [20].

Антагонисты рецепторов к АТ-II

После завершения трех исследований, вошедших в программу CHARM, в которых изучалась эффективность и безопасность применения антагониста рецепторов к АТ-II (АРА) кандесартана у пациентов с ХСН и сниженной или сохранной ФВ ЛЖ, было продемонстрировано достоверное снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций. Снижение риска смерти составляло 33% после первого, 20% после второго и 12% после третьего года наблюдения, что очень близко к показателям, полученным в исследовании SOLVD с «эталонным» иАПФ эналаприлом (23% через год, 23% через два и 16% через три года терапии). Кроме этого, в исследовании CHARM alternative более 2000 пациентов принимали кандесартан в сравнении с плацебо без иАПФ (которые



не могли быть назначены из-за наличия серьезных побочных реакций). И в этих условиях снижение риска достижения комбинированной конечной точки (смерти плюс госпитализации) составило 30%.

Титрование доз кандесартана проводится по тем же принципам, что и иАПФ. Стартовая доза – 4 мг однократно в сутки, которая при стабильном АД и отсутствии осложнений удваивается каждые 3-5 дней до достижения дозировки 16 мг однократно в сутки. У больных с высоким уровнем АД максимальная дозировка – 32 мг однократно в сутки. При исходной гипотонии (САД менее 100 мм рт. ст.) терапию безопасно начинать с дозы 2 мг в сутки.

Анализ, проведенный на основе результатов программы CHARM, позволяет сделать вывод о том, что назначение АРА (в частности, кандесартана), является вполне оправданным и с клинической, и с фармакоэкономической точки зрения у пациентов с СН и нарушением систолической функции при непереносимости ингибиторов АПФ, а также в комбинации с иАПФ у пациентов с симптомами, сохраняющимися при терапии препаратами данного класса [21].

Очевидно, что кандесартан на сегодня – наиболее обоснованный выбор для лечения больных с ХСН, если говорить о всем классе АРА. Из других представителей класса АРА, учитывая отличную переносимость препаратов этой группы при минимуме побочных эффектов, можно с успехом использовать лозартан и валсартан.

АРА можно назначать дополнительно к иАПФ, хотя предпочтение всегда должно отдаваться сочетанию иАПФ с β -АБ. Только при непереносимости β -АБ следует переходить к комбинации иАПФ + АРА.

Заглядывая в будущее перспективы лечения ХСН (а часто бывает, что в таком зыбком деле, как прогнозирование будущего, надежда всегда идет рука об руку с разочарованием), хочется выделить несколько новых групп препаратов в лечении ХСН, свойства и эффективность которых еще исследуются, но возможно некоторым из них предстоит в ближайшем будущем стать основными препаратами в лечении ХСН.

Ингибиторы ренина

Одним из путей подавления повышенной активности РААС при ХСН является прямое ингибирование ренина. Благодаря высокой специфичности ренина в отношении только одного субстрата (ангиотензиноген), при этом можно ожидать, что побочные эффекты у такого препарата будут редко. Положительными эффектами данной группы препаратов можно считать следующие:

- ингибиторы ренина, как и блокаторы рецепторов АТ-II, имеют лучший профиль безопасности в сравнение с иАПФ;
- как и иАПФ, они не обладают селективностью действия на АТ1 и АТ2 рецепторы в отличие от блокаторов рецепторов АТ-II;
- в отличие от иАПФ у ингибиторов ренина полностью отсутствует влияние на систему брадикинина;
- принципиальным моментом является экскреция ингибиторов ренина преимущественно печенью, что особенно важно при ХСН, осложненной явлениями почечной недостаточности.

Таким образом, ингибиторы ренина являются новой перспективной группой, способной занять свое место в лечении больных с ХСН. Клинические испытания II фазы при ХСН проходит ингибитор ренина для приема внутрь алискирен (расилез).

В исследовании ученых из Университета Гумбольдта (Берлин, Германия) на экспериментальной модели продемонстрировано органопротективное действие алискирена у трансгенных крыс с артериальной гипертензией, не уступающее таковому антагонистам рецепторов ангиотензина II. Французские авторы из Клинического центра им. Ж. Помпиду (Париж, Франция) в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании у 12 здоровых добровольцев продемонстрировали выраженную и продолжительную блокаду образования ангиотензина II на уровне почек и надпочечников на фоне приема алискирена. Дополнительный прием антагониста рецепторов ангиотензина II валсартана приводил к синергизму действия препаратов [22].

Также проводилось сравнение эффективности расилеза с ингибитором АПФ рамиприлом и их комбинацией. При этом алискирен более выраженно снижал систолическое АД, а комбинированная терапия была достоверно эффективнее по влиянию как на систолическое, так и на диастолическое АД. Эффективной также оказалась комбинация алискирена с диуретиком гидрохлортиазидом. Еще одним возможным сочетанием ингибиторов ренина стала комбинация с амлодипином, которая оказалась эффективнее, чем повышение дозы последнего.

В настоящее время начата крупномасштабная программа клинических исследований ASPIRE HIGHER (Стремление ввысь), включающая исследования ALTITUDE, ALOFT, APOLLO, ASPIRE, ALLAY, AVOID и др., в которых изучается влияние алискирена на конечные точки при практически всех заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сахарном диабете, патологии почек. Всего эта программа охватывает более 35 тыс. пациентов [23].

Ингибитор нейтральной – эндопептидазы (кандоксатрил)

Ингибитор нейтральной эндопептидазы (НЭП) увеличивающий концентрации предсердного натрийуретического фактора (ПНУФ) и таким образом оказывающий: натрийурез, диурез, вазорелаксацию.

При сравнении эффекта кандоксатрила и фуросемида при лечении мягкой СН оказалось, что:

- 1) фуросемид и кандоксатрил вызывают аналогически диурез и натрийурез,
- 2) кандоксатрил вызывает незначительное снижение АД,
- 3) дозозависимос увеличение концентрации ПНУФ в плазме и моче без увеличения активности ренина,
- 4) рекомендуется прием кандоксатрила в дозе 200 мг 2 раза в день. При лечении пациентов с мягкой СН кандоксатрил производил диуретические эффекты, аналогичные таковым при приеме 20 мг фуросемида дважды в день без потенциально вредоносной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Особенно значимой блокада НЭП может быть при тяжелой ХСН, когда активность фермента часто бывает значительно повышенной, что не позволяет даже активизированной системе ПНУФ в должной мере проявлять свои эффекты. Важно также и то, что реализация эффектов блокады НЭП происходит вне зависимости от изменения системного и почечного кровотока, и натрийуретическое действие достигается даже тогда, когда внутривенная инфузия ПНУФ не имела успеха.

Тем не менее длительные исследования дали противоречивые результаты. У пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью во многих случаях блокада НЭП либо не имела должного ответа, либо теряла свою эффективность с течением времени, что, в основном, было связано с повышением активности РААС [41].

Ингибиторы вазопептидаз

Ингибиторы вазопептидаз (ИВП) способны одновременно блокировать активность сразу двух ферментов металлопротеаз: АПФ – ангиотензинпревращающего фермента; НЭП – ингибитор нейроэндопептидаз. Одновременная блокада ингибитора нейроэндопептидаз и иАПФ с помощью ингибитора вазопептидаз представляется перспективной. При этом достигается одновременное сбалансированное действие как на вазоконстрикторное антидиуретическое и вызывающие избыточную пролиферацию клеток системы (блокада активности РААС), так и на вазодилаторные, антидиуретические и антипролиферативные нейрогормоны. Т.е. достигается оптимальная нейрогуморальная модуляция и нормализуется баланс различных по направлению действия нейрогормонов.

Первым препаратом класса ингибиторов вазопептидаз стал омпатрилат. Имеющиеся сегодня сведения о его клиническом применении выглядят многообещающе: исследовании IMPRESS, в котором омпатрилат в дозе 40 мг один раз в сутки сравнивается с иАПФ лизиноприлом (20 мг. 1 раз в сутки) у больных с ХСН. Через 24 недели оба препарата в одинаковой степени увеличивали толерантность к нагрузкам (первичная, конечная и т.д.).

Доклинические и первоначальные клинические исследования препаратов показали их высокую эффективность для лечения СН: уменьшались ремоделирование со-



судов и гипертрофия миокарда, развивались натрийуретическое, диуретическое и антипролиферативное действие [24].

Однако по результатам исследования фазы III OVERTURE лечение омапатрилатом не привело к достоверному снижению риска смерти или сердечно-сосудистых исходов у больных с СН по сравнению с применением ингибитора АПФ. По вторичной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность + сердечно-сосудистые госпитализации) омапатрилат достоверно на 9% превосходил эналаприл. Тем не менее, официальный вывод исследования OVERTURE свидетельствует о том, что представитель нового класса ингибиторов вазопептидаз омапатрилат равен по эффективности ингибиторам АПФ, применяемым при лечении СН. Возможно, что причины неудач для омапатрилата в данном исследовании связаны с недостаточным числом наблюдений, и, главное, с недостаточным сроком наблюдения (10,4 мес.), что не позволило получить статистически достоверные результаты [22].

Антагонисты эндотелиновых рецепторов.

Эндотелины – мощные вазоконстрикторные вещества, продуцируемые эндотелиальными клетками. Их уровень значительно возрастает при СН. Идентифицированы два типа эндотелиновых (ЕТ) рецепторов. За счет влияния на ЕТА рецепторы эндотелины вызывают и пролонгируют вазоконстрикцию, увеличивают пролиферацию клеток и способствуют накоплению межклеточного матрикса. При более отсроченном возбуждении ЕТВ рецепторов происходит выброс оксида азота и простаглицлина, что приводит к вазодилатации. Это важный механизм саморегуляции, защищающий от чрезмерной вазоконстрикции. Блокада ЕТ-рецепторов может быть одним из новых путей лечения СН.

Существуют неселективные антагонисты ЕТА и ЕТВ рецепторов (антагонисты ЕТ рецепторов 1-го поколения) и селективные антагонисты ЕТА рецепторов (антагонисты ЕТ рецепторов 2-го поколения). К 1-й группе относятся босентан, J-104132, энрасентан и тезосентан натрия, ко 2-й группе – амбрисентан, атрасентан, BSF-208075, BSF-302146, дарусентан, ситаксентан натрия и ТВС.3711. В доклинических исследованиях показано, что у лабораторных животных с АГ и СН препараты этой группы предотвращают развитие гипертрофии левого желудочка, увеличивают его фракцию выброса, способствуют нормализации артериального давления, не влияя при этом на частоту сердечных сокращений, увеличивают продолжительность жизни животных и имеют хороший профиль безопасности [24].

Согласно результатам исследования фазы II REACH, терапия больных СН босентаном (первым одобренным FDA ЛС для лечения легочной артериальной гипертензии, предназначенным для приема внутрь) в течение 6 мес. снижала частоту госпитализаций пациентов по поводу СН и смертность. Однако в суточной дозе 1000 мг ЛС оказывало значительный гепатотоксический эффект и до конца испытания дошли только 47% больных. Это послужило основанием для начала проведения клинических исследований фазы III (исследование REACH II) по возможности использования босентана в суточной дозе 250 мг для лечения СН.

Таким образом, данные об эффективности и безопасности неселективных антагонистов ЕТ рецепторов при СН, полученные в ходе клинических испытаний, неоднозначны и требуют проведения дополнительных исследований.

Предварительные результаты клинических исследований фаз I и II антагонистов ЕТА рецепторов свидетельствуют об их более высокой эффективности и избирательности действия. Дарусентан дозозависимо увеличивал сердечный индекс у больных с СН III функционального класса по NYHA; при длительном применении это увеличение было более значительным. Кроме того, у больных улучшался класс СН и уменьшалась слабость. Прямая интрапульмональная инфузия ситаксентана в возрастающих дозах вызывала вазодилатацию легочных сосудов только у больных с СН, не действуя на здоровых добровольцев, что показывает избирательность действия препарата.

Лекарственные средства метаболического действия

Частичные ингибиторы окисления жирных кислот изменяют метаболизм миокарда, способствуя сдвигу от окисления жирных кислот к окислению глюкозы, за счет чего утилизация кислорода происходит более эффективным путем, уменьшается по-

требность миокарда в кислороде, при этом работа миокарда не изменяется [24]. На стадии II клинических исследований находятся два подобных препарата: ранолазин и эзомоксир. В миокарде больного сердца наблюдаются и нарушения кальциевого гомеостаза, и нарушения уровней контрактильных протеинов, что может быть причиной снижения сократимости, а также диастолической дисфункции. Кроме того, в экспериментах на нормальном и перегруженном давлением миокарде крыс было показано, что уровни основного протеина и кальциевого цикла – кальциевого АТФазы саркоплазматического ретикулума, и альфа-глобулина тяжелых цепей повышаются в результате лечения эзомоксиром-ингибитором карнитин пальмитоил трансферазы.

Иммуномодулирующие средства

В настоящее время иммунная теория патогенеза СН привлекает все большее число сторонников. В соответствии с этой концепцией неспецифическая активация макрофагов и моноцитов и плазме и межтканевой жидкости реализующаяся при тяжелых расстройствах микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих эволюцию дисфункции ЛЖ. В плазме крови больных СН независимо от этиологии повышено содержание т.н. провоспалительных цитокинов, к которым относятся альфа-ФНО, интерлейкины 1 – альфа, 1 – бета, интерлейкин – 6.

Полагают, что эти вещества играют важную роль в реализации:

- 1) процессов гиперкоагуляции крови;
- 2) нарушения регулирования сосудистого тонуса;
- 3) формирования синдрома эндотелиальной дисфункции;
- 4) индукции процессов метаболизма в скелетных мышцах;
- 5) прогрессировании мышечной дистрофии.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов, ассоциируемое с дисфункцией ЛЖ, рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов.

Известны препараты, обнаруживающие выраженное влияние на синтез и функции цитокинов-интерлейкинов 1, 2, 4, 6, TNF (антагонисты фактора некроза), GM-CSF, G-CSF, IFN-гамма (пентоксифиллин, амлодипин, иАПФ, веснаринон, пимобендан).

Из провоспалительных цитокинов наиболее хорошо в развитии СН охарактеризована роль фактора некроза опухоли (ФНО), уровень которого, независимо от терапии ингибиторами АПФ, коррелирует с уровнем смертности больных с СН [41]. Из лекарственных средств, ингибирующих ФНО, на стадии II клинических испытаний при СН находится талидомид. Основной механизм действия седативный, однако поскольку талидомид обладает выраженной иммуотропной активностью, его клинические исследования продолжились. Показано, что низкие дозы ЛС достаточно безопасны и высоко эффективны при лечении больных с тяжелой СН. При этом у пациентов значительно возрастала толерантность к физической нагрузке, качество жизни и фракция выброса левого желудочка на фоне уменьшения уровня ФНО. Наиболее часто встречаемым побочным эффектом препарата был седативный.

Антагонисты рецепторов вазопрессина

Вазопрессин действуя через рецепторы 1-го подтипа (V1a) повышает периферическое сосудистое сопротивление, а 2-го (V2) – способствует задержке жидкости в организме. При ХСН оба эти механизма участвуют в ее патогенезе, а синтез вазопрессина хронически значительно повышен. Вазопрессин при ХСН оказывает также негативное влияние на гемодинамику и способствует ремоделированию сердца [25].

Основная причина развития группы антагонистов вазопрессиновых рецепторов – существующие ограничения применения диуретиков, которые уменьшают отеки и застойные явления при СН, однако при длительном применении вызывают выведение электролитов, ухудшение функции почек и активацию РААС. Антагонисты вазопрессиновых рецепторов одновременно уменьшают вазоконстрикцию и способствуют диурезу воды (акварезу), не влияя на электролитный баланс.

Селективные (толваптан, ликсиваптан – блокируют V2-рецепторы) и неселективный (кониваптан, блокирует V1 и V2-рецепторы) антагонисты рецепторов вазопрессина



значительно увеличивают экскрецию жидкости из организма и осмолярность плазмы у пациентов с ХСН, уменьшают массу тела и симптомы застоя у таких пациентов.

Толваптан нормализует содержание натрия в сыворотке крови у пациентов с ХСН и гипонатриемией. Кониваптан значительно снижает давление заклинивания в легочных капиллярах, не изменяя при этом системное сосудистое сопротивление и сердечный выброс.

Таким образом, полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные по применению антагонистов рецепторов вазопрессина при ХСН, являются обнадеживающими, хотя окончательные выводы о месте этих препаратов в лечении сердечной недостаточности можно будет сделать после завершения клинических исследований III фазы. По результатам исследования режимов дозирования толваптана, выполненного авторами из Университета Сент-Луиса (США), в исследовании III фазы была выбрана доза толваптана 30 мг один раз в день [22].

Негликозидные инотропные средства

В зависимости от механизма действия делят на следующие группы:

1. Агонисты бета-адренергических рецепторов (ксамотерол, пирбутерол, преналтерол и т.д.).
2. Ингибиторы фосфодиэстеразы III (амринон, милринон, эноксимон и др.).
3. Агонисты допаминергических рецепторов (ибопамин, фенолдопам и др.).
4. Препараты со сложным или неизвестным механизмом положительного инотропного действия (веснаринон, левосимендан, пимобендан, флосеквинан, форскомин и др.).

В настоящее время негликозидные инотропные препараты не имеют существенного значения в длительной терапии больных ХСН.

Однако стоит более подробно остановиться на **сенситизаторе к ионам кальция** левосимендане.

Интересен альтернативный механизм действия левосимендана. Препарат не повышает концентрацию кальция в клетке, а увеличивает чувствительность к нему сократительных белков кардиомиоцита. Левосимендан стабилизирует активную кальцийиндуцированную конформацию тропонина С-белка, запускающего каскад сокращения миофибрилл. Благодаря этому в конечном итоге возрастает сила сокращения. Сократительный аппарат кардиомиоцита сенситизирован только в систолу; в диастолу, когда концентрация кальция снижается, левосимендан диссоциирует с сердечного тропонина С, и процесс расслабления миокарда не нарушается. Более того, усиление инотропной функции не сопровождается существенным ростом потребности кардиомиоцита в кислороде. Еще одно положительное свойство левосимендана – способность открывать калиевые каналы гладких мышц сосудистой стенки, преимущественно АТФ-зависимые. В результате возникает коронарная и периферическая вазодилатация, что обеспечивает антиишемическое действие и ряд положительных гемодинамических эффектов [26].

Согласно ряду исследований, у больных тяжелой ХСН левосимендан проявляет свойства нейрогормонального модулятора, а также обладает противовоспалительной активностью. В частности, препарат снижает плазменный уровень натрийуретического пептида, эндотелина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α). Известно, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов, вследствие их цитотоксического и отрицательного инотропного действия, способствует прогрессированию сердечной недостаточности.

Следовательно, модуляция левосименданом провоспалительного и нейрогормонального путей прогрессирования сердечной недостаточности может рассматриваться как дополнительный механизм защиты миокарда и играть определенную роль в способности левосимендана снижать смертность и заболеваемость больных ХСН.

Эффективность левосимедана при острой СН и декомпенсированной ХСН доказана в исследованиях: LIDO (Levosimendan infusion versus Dobutamine) и CASINO (the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure study). Изначально планировалось включение в это исследование 600 больных с ХСН IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса левого желудочка менее 35%. Однако

по решению Комитета по безопасности исследование прекращено досрочно, после включения 299 больных, ввиду очевидного преимущества левосимендана.

Дополнительным преимуществом левосимендана перед другими инотропными агентами является отсутствие у него негативного влияния на диастолическую функцию левого желудочка. Более того, согласно результатам одного из недавно выполненных плацебоконтролируемых исследований, у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью левосимендан не только не ухудшал расслабление миокарда, а даже улучшал параметры трансмитрального диастолического кровотока [22].

В последнее время появляются сообщения о способности левосимендана повышать толерантность больных ХСН к физической нагрузке. Так, в одном из небольших исследований на фоне приема левосимендана наблюдалась положительная корреляционная связь между улучшением систолической функции миокарда (которая оценивалась по параметрам тканевой доплерографии) и улучшением результатов теста с 6-минутной ходьбой [27].

При неэффективности медикаментозной терапии с использованием всех групп препаратов и прогрессировании признаков СН или высоком риске внезапной смерти необходимо рассмотреть вопрос об использовании инвазивных и хирургических методов лечения СН: кардиальной ресинхронизирующей терапии, имплантации дефибриллятора-кардиовертера или пейсмекера, хирургического вмешательства на клапанах сердца или кардиопластики (операция Батиста), а может быть и трансплантации.

Критериями качества лечения являются:

1. Устранение или уменьшение выраженности субъективных симптомов СН-одышки, сердцебиения, утомляемости.

2. Повышение фракции выброса.

3. Устранение признаков задержки жидкости в организме.

4. Улучшение качества жизни.

5. Увеличение промежутков между госпитализациями.

Больные с выраженной СН (II-III) подлежат диспансерному наблюдению с осмотрами не реже чем раз в 2 мес. или чаще (при наличии необходимости).

Прогноз больных с тяжелым течением СН неблагоприятный. В течение 2-летнего периода наблюдения летальность составляет около трети пациентов (37% – мужчины, 33% – женщины). При IV функциональном классе ежегодная летальность – 50%.

Литература

1. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 1. – С.16–21.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса // Сердечная недостаточность. – 2002. – №10. – С.8–57.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М. – 2000. – С.266.
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, второй пересмотр. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревитшвили А.Ш. – М., 2007. – С.76.
5. Напалков Д.А., Сулимов В.А., Сеидов Н.М. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания // Лечащий врач. – 2008. – №4. – С.122–128.
6. Гиляревский С. Р. Ингибиторы АПФ в эпоху доказательной кардиологии // Трудный пациент. – 2006. – №12. – С.16–22.
7. Стуров Н.В. Применение фозиноприла при хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база. // Трудный пациент. – 2006. – №10. – С.7–10.
8. Cleland JG., Tendera M., Adamus J. et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. // Eur Heart J. – 2006. – №27 (19). – P. 2338–2345.
9. Минушкина Л.О. Лизиноприл: применение в кардиологической практике // Фармотека. – 2007. – №12(146). – С.16–20.



10. Карпов Ю.А. Больные с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: роль ингибиторов АПФ // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16. – № 21. – С. 1396-1401.
11. Мареев В.Ю., Ольбинская Л.И., Мартынов А.И. Проспективное, многоцентровое, открытое исследование эффективности и переносимости квадропила у больных с недостаточностью кровообращения, обусловленной ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией (Исследование КВАНК) // Сердечная Недостаточность. – 2007. – Т.8. – №1.
12. Семенов А.В., Сычев Д.А. Клиническая фармакология бисопролола // Журнал Русский медицинский журнал. – 2006. – Т.14. – №15. – С.1090-1092.
13. Куимов А.Д. Карведилол – больше, чем β -блокатор // Журнал Кардиология и ревматология. – 2007. – №1. – С. 29-31.
14. Куприна А.А., Белоусов Ю.Б. Эффективность и безопасность метопролола сукцината в форме таблеток с контролируемым высвобождением у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – №16 (3).
15. Преображенский Д.В. Небиволол – суперселективный β -адреноблокатор третьего поколения: клиническая фармакология и опыт в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал Трудный пациент. – 2008. – №4.
16. Касатова Т.Б., Шишилов А.В. Место β -блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16. – № 4. – С 227-229.
17. Блокада рецепторов альдостерона – шаг вперед в повышении выживаемости кардиологических больных. Подготовила Овсиенко Н. // Медицинская газета Здоровье Украины. – 2008. – № 21/1. – С. 14-15.
18. Дрекслер Г., Комажда М., Стратерс А. и др. Блокада альдостерона: преимущества для спасения жизни Расширение стандартов лечения постинфарктной застойной сердечной недостаточности. По итогам конгресса Европейского общества кардиологов 2008. Подготовила Татаренко О. // Медицинская газета Здоровье Украины. – 2008. – № 19. – С. 22-25.
19. Моисеев С.В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида // Журнал Кардиология. – 2006. – №4.
20. Cleland JG, Coletta AP, Nikitin NP et al. Clinical trials update from the American College of Cardiology: Darbepoetin alfa, ASTEROID, UNIVERSE, paediatric carvedilol, UNLOAD and ICELAND. // Eur J Heart Fail. – 2006. – №8 (3). – P.326-329.
21. Рудакова А.В. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в терапии сердечной недостаточности: фармакоэкономические аспекты // Журнал Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 93-96.
22. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ханина, Н.Ю. Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности // Качественная клиническая практика. – 2006. – №1. – С.2-9.
23. Впервые за последние 10 лет: АЛИСКИРЕН – новый класс антигипертензивных препаратов. Подготовил Демьяненко Д. // Медицинская газета Здоровье Украины 2008. – №21. – С.23.
24. Решетько О.В. Инновационные лекарственные средства для лечения сердечной недостаточности: взгляд в будущее // Качественная Клиническая Практика. – 2003. – №2. – С.2-10.
25. Lee C.R., Watkins M.L., Patterson J.H. et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. // Am Heart J. – 2003. – №146. – P.9-18.
26. Gheorghiadu M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. // Am J Cardiol. – 2005. – Sep 19. – №96(6A). – P.68-73.
27. Kasikcioglu H.A., Unal S., Tartan Z. et al. Effects of levosimendan on left ventricular functional remodeling and exercise intolerance: a tissue Doppler study. // J Int Med Res. – 2005. – Jul-Aug – №33(4). – P.397-405.

UP-TO-DATE METHODS IN TREATMENT OF CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

O.A. Efremova¹
L.A. Kamyshnikova²

The review is devoted to up-to-date methods of chronic cardiac insufficiency treatment.

**1) Belgorod
State
University**

Key words: chronic cardiac insufficiency, treatment.

**2) Municipal clinical hospital №1,
Belgorod**

e-mail: ludmila_kam@mail.ru