

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ОСНОВЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (2008)

Ю.С. Ругык, С.Н. Пивовар

ГУ «Институт терапии имени А.Т. Малой АМН Украины», Харьков

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фармакотерапия, эффективность, безопасность лекарственных средств.

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции составляет 2—3 %. Однако, есть много пациентов с систолической дисфункцией миокарда без симптомов ХСН, для которых характерна приблизительно подобная распространенность. Таким образом, распространенность ХСН и бессимптомной дисфункции миокарда — приблизительно 4 %. Частота встречаемости заболевания резко возрастает в популяции людей в возрасте более 75 лет. В 70—80 лет болеет 10—20 % населения. У 50 % пациентов с диагнозом ХСН смерть наступает на протяжении 4 лет, а 40 % больных, которых госпитализируют с ХСН, умирают или повторно поступают в стационары на протяжении 1 года после диагностики заболевания. В половине случаев заболевание диагностируют при величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более 45—50 %.

В сентябре 2008 года были опубликованы обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и ХСН ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) [26].

Сердечная недостаточность (СН) — клинический синдром, включающий следующие признаки:

- жалобы: одышка в покое или при физической нагрузке и/или общая слабость, утомляемость;
- данные физикального обследования: застойные явления в легких (жесткое дыхание, влажные хрипы), и/или выпот в полости плевры, отеки на нижних конечностях, тахикардия, аритмия, сердечные шумы, ритм галопа, расширение границ сердца, гепатомегалия, асцит, набухание шейных вен;
- объективные доказательства структурной или функциональной патологии сердца в состоянии покоя (данные эхокардиографии), повышение уровня натрийуретического пептида.

СН сопровождается многими заболеваниями сердца. Наиболее частыми причинами развития являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) — около 70 %, артериальная гипертензия (АГ) — 17,1 %, клапанные пороки сердца — 10 %, кардиомиопатии — 10 %.

Следует отметить, что иногда определить причину СН не удастся. Этиологические факторы ХСН приведены в табл. 1.

Течение и прогрессирование ХСН существенным образом зависит не только от этиологии, но и от фона, на котором протекает заболевание.

Факторы, способствующие прогрессированию СН:

- кардиальные: нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда;

- некардиальные: инфекции, патология щитовидной железы, хроническая почечная недостаточность, физическое и эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем, жидкостью, солью, эмболия легочных сосудов.

Алгоритм диагностики ХСН представлен на рисунке.

ХСН не может существовать самостоятельно. Несмотря на то, что принципы лечения одинаковы у большинства больных, отдельные причины могут требовать специфической терапии и могут быть поддающимися коррекции.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ХСН

В 1945 году Нью-Йоркская ассоциация сердца приняла классификацию ХСН, предполагающую выделение четырех функциональных классов (ФК). В ее основу положены клинические и гемодинамические признаки ХСН, определяемые в покое и при физической нагрузке. Согласно этой классификации, понятие функционального класса динамично и под влиянием успешного лечения больной может улучшить свой ФК.

**ФК I** (бессимптомная дисфункция левого желудочка). Клинических симптомов ХСН нет, физическая активность больных не ограничена. Однако при физической нагрузке наблюдается ухудшение функции сердца, что проявляется повышением давления наполнения левого желудочка непропорционально минутному объему крови.

**ФК II** (легкая сердечная недостаточность). Толерантность к физической нагрузке незначительно

Таблица 1. Этиологические факторы ХСН

Фактор	Проявление
ИБС	Множество проявлений
АГ	ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ
Кардиомиопатии (включая миокардит)	Гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная, аритмогенная дисплазия ПЖ, неклассифицированная
Лекарственные средства	$\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, антиаритмические ЛС, цитотоксические агенты. (Нестероидные противовоспалительные препараты ухудшают течение ХСН.)
Токсины	Алкоголь, наркотики, кокаин, радиоизотопные элементы (ртуть, кобальт, мышьяк)
Эндокринные заболевания	Сахарный диабет, гипо/гипертиреоз, синдром Кушинга, недостаточность надпочечников, избыток гормона роста, феохромоцитома
Факторы питания	Дефицит тиамина, селена, карнитина; ожирение, кахексия
Инфильтративные заболевания	Саркоидоз, амилоидоз, гемохроматоз, заболевания соединительной ткани
Другие	Болезнь Чагаса, ВИЧ, периродовая кардиомиопатия, конечная стадия ХПН

снижена, одышка и усталость появляются при более чем умеренной нагрузке. Хотя минутный объем в покое нормальный, конечное диастолическое давление в левом желудочке повышено уже в покое, при нагрузке оно еще более возрастает.

**ФК III** (сердечная недостаточность средней степени тяжести). Значительное ограничение физической активности, появление одышки даже при небольшой физической нагрузке. Самочувствие больных удовлетворительное только в состоянии покоя. Включается один из компенсаторных механизмов — возрастающее увеличение поглощения кислорода при нагрузке.

**ФК IV** (тяжелая сердечная недостаточность). Тяжелая ХСН, при которой симптомы сердечной недостаточности имеются в покое, а при малейшей физической нагрузке они усиливаются. Минутный объем значительно снижен в покое (менее  $2,01 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$ ), конечное диастолическое давление в левом желудочке превышает 20 мм рт. ст. Больные нередко вынуждены длительное время находиться на постельном режиме.

Объективные критерии ФК ХСН представлены в табл. 2.

В 2005 году Американская ассоциация кардиологов предложила выделять четыре стадии СН (А, В, С, D) (табл. 3).

В зависимости от состояния сократительной способности миокарда выделяют два варианта СН: с систолической дисфункцией ЛЖ и с сохраненной систолической функцией. Основным критерий градации — величина фракции выброса левого желудочка менее 45—50 %.

При сохраненной систолической функции нарушение гемодинамики обусловлено, главным образом, изменениями диастолического наполнения левого (или правого) желудочка.

Патогенетические механизмы формирования СН у лиц *со сниженной и сохраненной систолической функцией* несколько отличаются, так как в первом случае имеются проявления миокардиальной несостоятельности со снижением насосной функции, а во втором — сократительная способность миокарда нормальная или даже повышен-

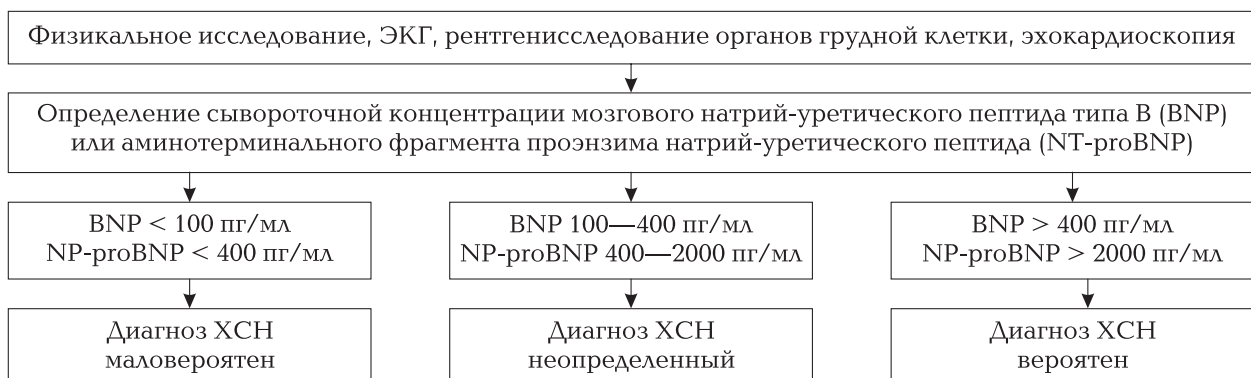


Рисунок. Алгоритм диагностики ХСН у нелеченых больных

Таблица 2. Объективные критерии ФК у больных с ХСН

ФК	Пороговая мощность нагрузки, Вт	Максимальное потребление кислорода, мл/(кг·мин)	6-минутная дистанция ходьбы, м
I	Мужчины: 101—150 Женщины: 86—125	Мужчины: 21—30 Женщины: 19—26	426—540
II	Мужчины: 51—100 Женщины: 51—85	Мужчины: 15—20 Женщины: 15—18	300—425
III	15—50	9—14	150—300
IV	Тест противопоказан	< 9	< 150

Таблица 3. Классификация ХСН

Стадия ХСН по АСС/АНА	Характеристика	ФК по NYHA
A	Высокий риск развития ХСН. Отсутствие диагностированных структурных или функциональных нарушений, симптомов или объективных признаков	I
B	Структурные нарушения миокарда, которые сильно ассоциируются с развитием ХСН, без симптомов или объективных признаков	II
C	Симптомная ХСН, обусловленная органическим поражением миокарда	III
D	Тяжелое органическое поражение миокарда, которое обуславливает выраженные проявления ХСН, несмотря на медикаментозную терапию в максимально переносимых дозовых режимах	IV

ная, но нарушена диастола. Однако имеются общие гемодинамические нарушения и механизмы развития СН, не зависящие от ее варианта. Прежде всего снижается пропускная способность сердца, что проявляется уменьшением ударного выброса (количество крови, изгоняемое за одно сокращение) и повышением давления в левом предсердии. Уменьшение ударного объема инициирует развитие комплекса компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на поддержание гемодинамики: дилатацию полости левого желудочка с включением механизма Франка—Старлинга; увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), обеспечивающее поддержание минутного объема крови; повышение общего периферического сосудистого сопротивления, обеспечивающего поддержание артериального давления (АД); развитие гипертрофии миокарда и, как следствие, увеличение сократительной способности. Однако, все эти процессы имеют не только позитивное значение, но при длительном воздействии способствуют прогрессированию СН. Так, дилатация полости и гипертрофия левого желудочка приводят к повышению потребности миокарда в кислороде, ухудшению коронарного кровообращения и развитию или усугублению диастолической недостаточности. Повышение ЧСС также способствует увеличению потребности миокарда в кислороде и нарушению диастолы за счет ее укорочения [7].

**Диастолическая дисфункция/недостаточность** — это нарушение активного расслабления и/или повышение пассивной жесткости вследствие гипер-

трофии фиброза или инфильтративного поражения, что сопровождается повышением давления желудочков и развитием застойных явлений. Принципиальным различием между дисфункцией и недостаточностью является наличие или отсутствие клинических проявлений, обнаруженных при инструментальном исследовании нарушений диастолы. Развитию диастолической дисфункции способствуют ишемия миокарда, гипертрофия кардиомиоцитов, очаги кардиосклероза [7].

#### ЛЕЧЕНИЕ ХСН

Согласно рекомендациям, лечение больных с СН следует проводить в указанных ниже направлениях.

1. Мероприятия, направленные на предупреждение развития новых повреждений миокарда: отказ от курения, уменьшение массы тела у больных с ожирением, контроль АД, гиперлипидемии и СД, отказ от приема алкоголя.

2. Мероприятия по стабилизации баланса жидкости: пациенты должны ограничить суточное потребление соли до умеренного уровня (менее 3 г) и ежедневно контролировать массу тела, чтобы своевременно обнаружить задержку жидкости.

3. Мероприятия по улучшению физического состояния: пациенты с СН не должны ограничивать свою физическую активность, их следует приобщить к выполнению умеренных физических нагрузок с целью предупреждения и торможения ухудшения функциональной активности.

4. Мероприятия для определенной категории больных:

- контроль частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий и других суправентрикулярных тахикардиях;

- антикоагулянтная терапия у больных с фибрилляцией предсердий или эпизодами тромбоэмболии в анамнезе (возможно, и у пациентов высокого риска);

- коронарная реваскуляризация пациентов со стенокардией, особенно с жизнеспособным гибернирующим миокардом.

5. Исключение факторов, способствующих прогрессированию заболевания, в том числе и приема некоторых лекарственных средств (см. табл. 1).

Медикаментозное лечение при СН не может быть курсовым, а предполагает пожизненный прием препаратов.

**Основные группы лекарственных средств, используемые для лечения больных с ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка:**

1) ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трамдолаприл);

2)  $\beta$ -блокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол, сукуцинат, небиволол);

3) антагонисты рецепторов альдостерона (спиронолактон, эплеренон);

4) антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА-II) (кандесартан, валсартан);

5) комбинация гидралазина с изосорбидом динитратом (Г-ИСДН);

6) сердечные гликозиды (дигоксин);

7) диуретики.

Все лекарственные средства применяют согласно классификации и рейтинговой оценке пользы или эффективности, а также уровня доказательности (табл. 4).

Согласно этой классификации, группы лекарственных средств назначают по следующему алгоритму в зависимости от функционального класса ХСН (табл. 5).

#### **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента**

Основываясь на принципах медицины доказательств, к основным препаратам для лечения ХСН с полным правом могут быть отнесены лишь те ИАПФ, которые были проверены в длительных контролируемых исследованиях выживаемости больных с ХСН. Так, доказаны эффективность (по-

Таблица 4. Классификация и рейтинговая оценка пользы или эффективности рекомендованной процедуры и/или метода лечения, а также уровни доказательности

	<b>Класс I</b> Польза >>> риска Должно быть выполнено	<b>Класс Ia</b> Польза >> риска Целесообразно выполнение	<b>Класс Ib</b> Польза $\geq$ риска Можно рассмотреть выполнение	<b>Класс III</b> Польза $\leq$ риска Не следует выполнять
<b>Уровень А</b> Множественные (> 5) исследования. Всеобщее согласие о пользе методики	Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. Обосновано множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами	Вмешательство рекомендовано как видимо полезное/эффективное. Обосновано несколькими противоречивыми множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами	Польза вмешательства недостаточно доказана. Обоснована сильно противоречивыми множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами	От вмешательства нет пользы или возможен вред. Обосновано множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами
<b>Уровень В</b> Ограниченное количество (3—5) исследований	Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. Обосновано единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями	Вмешательство рекомендовано как видимо полезное / эффективное. Обосновано единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями	Польза вмешательства недостаточно доказана. Обосновано очень противоречивым единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями	От вмешательства нет пользы или возможен вред. Ограниченные данные единственного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований
<b>Уровень С</b> Очень ограниченное количество (< 3) исследований	Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. На основании соглашения экспертов, исследования отдельных случаев или общепринятых стандартов	Вмешательство рекомендовано как видимо полезное/эффективное. На основании соглашения экспертов, исследования отдельных случаев или общепринятых стандартов	Польза вмешательства недостаточно доказана. На основании соглашения экспертов, исследования отдельных случаев или общепринятых стандартов	От вмешательства нет пользы или возможен вред. На основании соглашения экспертов, исследования отдельных случаев или общепринятых стандартов

Таблица 5. Алгоритм лечения больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ

ФК ХСН	ИАПФ	β-АБ	АА	АРА-II	Г-ИСДН	Сердечные гликозиды	Диуретики	
Уровень доказательности	I A	I A	I B	I A-B, IIa B	IIa A-B	IC, IIa B	I B	
I	+	- (+ после ИМ)	-	при непереносимости АПФ	-	- (+ при ФП)	-	
II	+	+	-	+ в комбинации с ИАПФ или без них	Альтернатива ИАПФ, АРА при непереносимости. Дополнение к ИАПФ/АРА при их недостаточной эффективности. Афроамериканцы (неэффективность ИАПФ/АРА)	- (+ при ФП, при улучшении на фоне синусового ритма)	+ (при задержке жидкости)	
III	+	+	+				+	+
IV	+	+	+				+	+

ложительное воздействие на симптомы, качество жизни, прогноз больных с ХСН) и безопасность пяти ИАПФ — каптоприла, эналаприла, рамипри- ла, трандолаприла, лизиноприла. Это не значит, что другие ИАПФ уступают перечисленным пре- паратам. Однако длительных плацебоконтролиру- емых исследований их влияния на выживаемость больных с ХСН не проводили. В табл. 6 приведены основные исследования, доказывающие эффект ИАПФ у больных с различными стадиями ХСН. Хотя процент снижения смертности при лечении ИАПФ тем выше, чем тяжелее исходно больные, он сохраняется у пациентов с начальными стадия- ми ХСН. В классическом исследовании SOLVD prevention эналаприл не только снижал риск сме- рти больных с I ФК ХСН (на 8 %), но и на 57 % замедлял прогрессирование декомпенсации [23].

ИАПФ следует назначать в обязательном поряд- ке (за исключением случаев противопоказаний и непереносимости) всем пациентам с систоличе- ской дисфункцией ЛЖ независимо от ФК.

Противопоказания к применению ИАПФ:

- ангионевротический отек в анамнезе;
- двухсторонний стеноз почечных артерий;
- концентрация калия в крови более 5,0 ммоль/л;
- уровень креатинина в сыворотке более 220 ммоль/л (2,5 мг/дл).

**Особенности назначения ИАПФ при ХСН**

*Инициация терапии*

- До назначения — проверить функцию почек и сывороточный уровень калия.
- Повторно проверить функцию почек и сыворо- точный уровень калия через 1—2 нед после назна- чения ИАПФ.

*Повышение дозы*

- Рассмотреть возможность увеличения дозы че- рез 2—4 нед.
- Не повышать дозу при значимом снижении функции почек и/или гиперкалиемии.
- Повторно проверить функцию почек и сыворо- точный уровень калия через 1 и 4 нед после увели- чения дозы.
- Если нет побочных реакций, попытаться дос- тичь целевой дозы.
- Повторно проверить функцию почек и сыворо- точный уровень калия через 1, 3 и 6 мес после дос- тижения поддерживающей дозы и через 6 мес в дальнейшем.

Необходимо стремиться к достижению целевых доз препаратов, которые соответствуют дозам, применяемым в многоцентровых исследованиях, и доказали существенное влияние на выживае- мость. Поддерживающая доза ИАПФ должна сов-

Таблица 6. Эффективность ИАПФ по снижению риска смерти при ХСН

Протокол	Препарат	ФК ХСН	Снижение риска смерти, %
CONSENSUS [19]	Эналаприл	III—IV	31
AIRE [14]	Рамиприл	III	27
SAVE [26]	Каптоприл	II—III	21
SOLVD (t) [23]	Эналаприл	II	17
ATLAS	Лизиноприл	II—III	15
TRACE [26]	Трандолаприл	II—III	22

падать с целевой, а если в силу различных причин ее достичь не удалось — с максимально приближенной к ней.

В табл. 7 приведены начальные и целевые дозы ИАПФ, рекомендуемые при ХСН.

### Тактика при побочных реакциях на ИАПФ

#### Ухудшение функции почек

Прежде всего необходимо отметить нефротоксические лекарственные средства, в том числе и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. При повышении уровня креатинина на 50 % от исходного (или при уровне 265 мкмоль/л, 3 мг/дл) необходимо уменьшить дозу ИАПФ. При повышении уровня креатинина > 265 мкмоль/л (3 мг/дл), но < 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) следует уменьшить дозу ИАПФ на 50 %. В случае увеличения уровня креатинина > 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) — отменить ИАПФ.

#### Гиперкалиемия

Необходима отмена калийсодержащих лекарственных средств или калийсберегающих диуретиков. При повышении сывороточного уровня калия > 5,5 ммоль/л следует уменьшить дозу ИАПФ на 50 %. При повышении сывороточного уровня калия > 6,0 ммоль/л целесообразна отмена ИАПФ.

#### Симптомная гипотония (головокружение)

Необходимо убедить пациента, что в скором времени симптом исчезнет. Целесообразно рассмотреть возможность уменьшения доз других

препаратов с гипотензивным эффектом (за исключением ИАПФ/ $\beta$ -блокаторы/антагонисты альдостерона). Необходимо помнить, что асимптомная гипотония не требует коррекции терапии.

#### Кашель

При кашле, причиняющем беспокойство пациенту, следует перейти на АРА-II.

#### Бета-адреноблокаторы

Бета-блокаторы нужно назначать всем пациентам с клиническими проявлениями ХСН (II—IV ФК) и пациентам с I ФК после перенесенного инфаркта миокарда.

О первом успешном применении  $\beta$ -блокаторов у нескольких больных с ХСН сообщили ученые Гетеборгского университета (F. Waagstein et al., 1975). К настоящему времени в более чем 20 крупных плацебоконтролируемых клинических исследованиях показаны благоприятные клинические эффекты  $\beta$ -блокаторов. Длительный прием  $\beta$ -блокаторов улучшает выживаемость, уменьшает потребность в повторных госпитализациях значительного контингента больных.

Бета-блокаторами, которые можно применять пациентам с ХСН, являются бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол. Несмотря на то, что существуют результаты исследований, продемонстрировавшие возможность применения  $\beta$ -блокаторов первыми при ХСН (перед назначением ИАПФ), в последних рекомендациях ЕОК указывается, что  $\beta$ -блокаторы следует добавлять вторым или третьим (после диуретиков) препаратом к ИАПФ.

В табл. 8 представлена титрационная схема  $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН.

#### Противопоказания к назначению $\beta$ -блокаторов

- Бронхиальная астма (ХОЗЛ не является противопоказанием).
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст., синдром слабости синусового узла (без постоянного ИВР).
- Синусовая брадикардия (< 50 в 1 мин).

#### Инициация терапии $\beta$ -блокаторами

- Больной должен принимать оптимальную дозу ИАПФ.
- Состояние пациента стабильное (нет необходимости в увеличении дозы диуретиков).

Таблица 7. Дозы ИАПФ, применяемых при ХСН

Препарат	Начальная доза, мг	Целевая доза, мг
Каптоприл	6,25—12,5 (3 раза/сут)	50—100
Эналаприл	2,5 (2 раза/сут)	10—20
Лизиноприл	2,5 — 5 (1 раз/сут)	20—35
Рамиприл	2,5 (1 раз/сут)	5
Трандолаприл	0,5 (1 раз/сут)	4

Таблица 8. Схема титрования суточной дозы  $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН, мг

Препарат	Начальная доза	Неделя лечения									Целевая доза, мг
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8—11-я	12—15-я	
Метопролола сукцинат	12,5/50	25	25	50	50	100	100	200	—	—	200
Бисопролол	1,25	1,25	2,5	3,75	5	5	5	5	7,5	10	10
Карведилол (2 раза/сут)	3,125	6,25	6,25	12,5	12,5	25	25	50	—	—	50
Небиволол	1,25	1,25	1,25	2,5	2,5	5,0	5,0	10,0	—	—	10

**Тактика при побочных реакциях на β-блокаторы**

*Симптомная гипотония (головокружение)*

Необходимо убедить пациента, что в скором времени симптом исчезнет, рассмотреть возможность уменьшения доз других препаратов с гипотензивным эффектом (за исключением ИАПФ/антагонисты альдостерона). Если побочный эффект выражен в тяжелой степени, то нужно уменьшить дозу или отменить препарат.

Асимптомная гипотония не требует коррекции терапии.

*Декомпенсация сердечной недостаточности*

Если побочный эффект выражен в слабой или умеренной степени:

- 1) провести коррекцию базисной терапии (увеличение дозы диуретиков);
- 2) предпринять следующий шаг титрации через 2—4 нед.

Если побочный эффект выражен в тяжелой степени:

- 1) уменьшить дозу β-блокаторов в два раза или отменить;
- 2) рассмотреть возможность госпитализации пациента в клинику с целью дальнейшей титрации препарата.

*Брадикардия или атриовентрикулярная блокада*

Если побочный эффект выражен в слабой или умеренной степени:

- 1) уменьшить дозу β-блокатора;
- 2) коррекция сопутствующей терапии (сердечные гликозиды, кордарон).

Если побочный эффект выражен в тяжелой степени:

- 1) временно отменить препарат;
- 2) провести симптоматическую терапию.

*Тактика при временном прекращении терапии*

Если прием β-блокатора прекращен на протяжении:

- 1) менее 3 дней — возобновить терапию в предыдущей дозе;
- 2) от 3—7 дней — возобновить терапию в половинной дозе от предыдущей с последующей титрацией;
- 3) более 7 дней — терапию возобновить в начальной дозе и титровать по общепринятой схеме.

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II**

*Показания*

- Непереносимость или противопоказания к ИАПФ.
- Пациенты с ФВ < 40 %, у которых не достигается стабилизация состояния при использовании ИАПФ и β-блокаторов (применение АА противопоказано).

В табл. 9 приведены дозы антагонистов рецепторов ангиотензина II, рекомендованных к применению при ХСН.

*Противопоказания к назначению АРА-II*

- Ангионевротический отек в анамнезе.
- Терапия ИАПФ + антагонисты альдостерона.

- Сывороточный уровень калия > 5,0 ммоль/л.
- Сывороточный уровень креатинина > 220 мкмоль/л (> 2,5 мг/дл).

*Инициация терапии*

До назначения необходимо проверить функцию почек и сывороточный уровень К<sup>+</sup>.

*Повышение дозы*

- Рассмотреть возможность увеличения дозы через 2—4 нед.
- Не повышать дозу при значимом снижении функции почек и/или гиперкалиемии.
- Повторно проверить функцию почек и сывороточный уровень калия через 1 и 4 нед после увеличения дозы.
- Если нет побочных реакций, попытаться достичь целевой дозы.
- Повторно проверить функцию почек и сывороточный уровень калия через 1, 3 и 6 мес после достижения поддерживающей дозы и через 6 мес в дальнейшем.

**Тактика при побочных реакциях на АРА-II**

*Ухудшение функции почек*

Следует отменить нефротоксичные лекарственные средства, в том числе и НПВП. При повышении уровня креатинина на 50 % от исходного уровня (или = 265 мкмоль/л, 3 мг/дл) — уменьшают дозу АРА-II. Увеличение уровня креатинина > 265 мкмоль/л (3 мг/дл), но < 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) служит показанием к уменьшению дозы АРА-II на 50 %. Повышение уровня креатинина > 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) — отмена АРА-II.

*Гиперкалиемия.* Необходимо отменить калийсберегающие лекарственные средства или калийсберегающие диуретики. Повышение сывороточного уровня калия > 5,5 ммоль/л — уменьшение дозы АРА-II на 50 %. При повышении сывороточного уровня калия > 6,0 ммоль/л отменяют АРА-II.

*Симптомная гипотония (головокружение)*

Пациента убеждают, что в скором времени симптом исчезнет. Рассматривают возможность уменьшения доз других препаратов с гипотензивным эффектом.

Асимптомная гипотония не требует коррекции терапии.

Таблица 9. Дозы антагонистов рецепторов ангиотензина II при лечении больных с ХСН, мг

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Валсартан	40	160 / максимально переносимая
Кандесартан	4—8	32 / максимально переносимая

### Антагонисты альдостерона

Антагонисты альдостерона (АА) рекомендуется назначать с целью снижения частоты госпитализации и смертности дополнительно к терапии ИАПФ или АРА-II.

#### Показания

- Пациентам с ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ .
- Больным с выраженной ХСН (III—IV ФК).
- Дополнительно к стандартной терапии (оптимальная доза ИАПФ или АРА-II, но не ИАПФ + АРА-II).

В табл. 10 приведены дозы АА, рекомендованные к применению при ХСН.

#### Противопоказания к назначению АА

- Сывороточный уровень калия  $> 5,0$  ммоль/л.
- Сывороточный уровень креатинина  $> 220$  мкмоль/л ( $> 2,5$  мг/дл).
- Сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками или калийсодержащими препаратами.
- Комбинированная терапия ИАПФ и сартанами.

### Особенности назначения АА при ХСН

#### Инициация терапии

- До назначения проверить функцию почек и сывороточный уровень калия.
- Повторно проверить функцию почек и сывороточный уровень калия через 1 и 4 нед после начала терапии.

#### Повышение дозы

- Рассмотреть возможность увеличения дозы через 4—8 нед.
- Не повышать дозу при значимом снижении функции почек и/или гиперкалиемии.
- Повторно проверить функцию почек и сывороточный уровень калия через 1 и 4 нед после увеличения дозы.
- При отсутствии почечной недостаточности попытаться достичь целевой дозы.
- Повторно проверить функцию почек и сывороточный уровень калия через 1, 2, 3 и 6 мес после достижения поддерживающей дозы и через 6 мес в дальнейшем.

### Тактика при побочных реакциях на антагонисты альдостерона

#### Ухудшение функции почек

Повышение уровня креатинина  $> 220$  мкмоль/л (2,5 мг/дл), но  $< 310$  мкмоль/л (3,5 мг/дл) указывает на то, что следует уменьшить дозу антагониста аль-

достерона до 25 мг через день. Повышение уровня креатинина  $> 310$  мкмоль/л (3,5 мг/дл) — отмена АА.

#### Гиперкалиемия

При повышении сывороточного уровня калия  $> 5,5$  ммоль/л уменьшают дозу антагониста альдостерона до 25 мг через день. Увеличение сывороточного уровня калия  $> 6,0$  ммоль/л указывает на то, что нужно отменить прием антагониста альдостерона.

В случае болезненности молочных желез и/или их увеличения прием антагониста альдостерона отменяют.

#### Диуретики

Положительное действие диуретиков при СН основано на способности препаратов этой группы угнетать реабсорбцию натрия и/или воды в канальцах почек и усиливать диурез. Благодаря снижению объема циркулирующей крови под влиянием мочегонных препаратов уменьшается пред- и постнагрузка и происходит гемодинамическая разгрузка сердца. Несмотря на очевидную целесообразность применения диуретиков, наблюдаемый выраженный клинический эффект и широкое использование эта группа препаратов также имеет правила назначения:

- Назначать диуретики следует только при наличии клинических признаков задержки жидкости.
- Диуретики не следует применять в качестве монотерапии даже в случае умеренно выраженной СН из-за усиления нейрогуморальной активации под влиянием этой терапии, так как они обладают рядом побочных эффектов, неблагоприятно влияющих на течение СН.

Лечение диуретиками больных с застойной СН включает две фазы:

1-я — фаза активной диуретической терапии или форсированного диуреза (устранение клинических признаков легочного застоя и задержки жидкости в организме, ортопноэ, периферических отеков, гепатомегалии, гидроторакса, асцита), при этом количество выделяемой мочи на 600—800 мл должно превышать количество потребляемой жидкости;

2-я — фаза поддерживающей диуретической терапии (сохранение достигнутого эволюционного состояния). Терапия проводится путем ежедневного приема минимальной поддерживающей дозы диуретика. Применение ударных доз 1—2 раза в неделю нецелесообразно, так как увеличивает риск развития побочных эффектов.

Контроль эффективности терапии мочегонными средствами следует осуществлять не только на основании измерения диуреза и сопоставления его с количеством принятой жидкости, а и путем взвешивания больного. Доза мочегонного считается оптимальной, если ежедневная потеря массы тела составляет от 0,5 до 1 кг в первую фазу заболевания, а во вторую фазу масса тела стабилизируется.

При недостаточном диуретическом эффекте целесообразно увеличить дозу, пересмотреть режим

Таблица 10. Дозы антагонистов альдостерона при лечении больных с ХСН, мг

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Спиронолактон	25	50 / максимально переносимая
Эплеренон	25	50 / максимально переносимая

приема препаратов или путь введения (внутривенное введение), или использовать комбинацию мочегонных средств с различным механизмом действия. При развитии резистентности к диуретикам следует использовать препараты, улучшающие почечный кровоток, например, негликозидные инотропные средства. Следует помнить, что диуретики оказывают неблагоприятные побочные эффекты: электролитные и метаболические нарушения (снижение уровня калия и магния, кальция, гиперурикемия, гипергликемия, дислиппротеидемия, метаболический алкалоз, азотемия). Мочегонные препараты влияют на нейрогуморальные показатели: увеличивают активность ренина плазмы крови, повышают уровень ангиотензина II в плазме крови, изменяют концентрацию альдостерона, снижают концентрацию катехоламинов в плазме крови.

Диуретики начинают назначать с низких доз, постепенно увеличивая, пока не будет получен достаточный диуретический эффект. Предпочтение отдают петлевым диуретикам. Тиазидные диуретики целесообразно применять пациентам с СН и АГ. При комбинированной терапии наиболее часто используют комбинацию фуросемида и гидрохлортиазида или фуросемида и антагониста альдостерона спиронолактона («Верошпирон»). В качестве тройной терапии можно использовать фуросемид + гипотиазид + «Верошпирон».

В табл. 11 приведены диуретики и дозы, рекомендованные к назначению при ХСН.

В табл. 12 приведены рекомендации по применению диуретиков у пациентов с ХСН.

#### **Комбинированное применение гидралазина и изосорбида динитрата**

Комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата (Г-ИСДН) можно применять с целью снижения госпитализации.

##### **Показания**

• При непереносимости ЦАПФ/АРА-II, как альтернативу им.

• Дополнительно к ИАПФ при непереносимости АА и β-блокаторов или при симптомах ХСН, резистентных к комплексной терапии ИАПФ, β-блокаторами и АА.

В табл. 13 приведены дозы компонентов комбинации Г-ИСДН.

##### **Противопоказания к назначению Г-ИСДН**

- Симптомная гипотония
  - Волчаночный синдром
  - Тяжелая почечная недостаточность.
- Особенности назначения Г-ИСДН при ХС.

##### **Повышение дозы**

- Рассмотреть возможность увеличения дозы через 2—4 нед. Не повышать дозу при симптомной гипотонии.
- При отсутствии почечной недостаточности попытаться достичь целевой дозы.

##### **Тактика при побочных реакциях на Г-ИСДН**

###### **Симптомная гипотония (головокружение)**

Необходимо убедить пациента, что в скором времени симптом исчезнет, а также рассмотреть возможность уменьшения доз других препаратов с гипотензивным эффектом (за исключением ИАПФ/АРА/β-АБ/АА).

Асимптомная гипотония не требует коррекции терапии.

При *артралгии, миалгии, сыпи, серозите или лихорадке* следует:

- 1) заподозрить волчаночный синдром;
- 2) проверить антинуклеарные антитела;
- 3) отменить гидралазин.

###### **Сердечные гликозиды**

В рекомендациях указано, что на сегодняшний день из всей группы сердечных гликозидов только дигоксин разрешен к применению для лечения больных с ХСН. У больных с ХСН при синусовом ритме и ФВ ≤ 40 % применение дигоксина может

Таблица 11. Дозы диуретических лекарственных средств, применяемых при лечении больных с ХСН, мг

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
<b>Петлевые диуретики</b>		
Фуросемид	20—40	40—240
Буметанид	0,5—1,0	1—5
Торасемид («Трифас»)	5—10	10—20
<b>Тиазиды</b>		
Гидрохлортиазид	25	25—100
Индапамид	2,5	2,5—5
<b>Калийсберегающие</b>		
Спиронолактон/эплеренон	12,5—25 (50 без ИАПФ/АРА)	50 (100—200 без ИАПФ/АРА)
Амилорид	2,5 (5 без ИАПФ/АРА)	20 (40 без ИАПФ/АРА)
Триамтерен	25 (50 без ИАПФ/АРА)	100 (200 без ИАПФ/АРА)

Таблица 12. Рекомендации при терапии больных с ХСН диуретиками

Клиническая ситуация	Тактика
Гипокалиемиия/ гипомагниемия	Повышение дозы ИАПФ/АРА Добавление АА Применение калий-магниев препаратов
Гипонатриемия	Ограничение приема жидкости Отмена тиазидов или петлевых диуретиков (если возможно) Внутривенная инотропная поддержка Применение антагонистов вазопрессина («Толваптан») Ультрафильтрация
Гиперурикемия/подагра	Аллопуринол При симптомной подагре — колхицин Избегать назначения НПВП
Резистентность к диуретикам	Оценить комплаенс и объем употребляемой жидкости Увеличить дозу диуретиков Перейти с приема фуросемида на буметанид или торасемид Добавить АА Комбинировать петлевые диуретики с гидрохлортиазидом Применять петлевые диуретики дважды в сутки или натошак Внутривенные инфузии петлевых диуретиков
ХПН	Контроль гипонатриемии/дегидратации Не применять другие нефротоксичные агенты (НПВП, триметоприм) Отмена АА Отмена тиазидов Уменьшение дозы ИАПФ/АРА Ультрафильтрация

Таблица 13. Дозы компонентов комбинации Г-ИСДН, применяемые при ХСН, мг

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Гидралазин	37,5	75 / максимально переносимая
Изосорбида динитрат	20	40 / максимально переносимая

улучшить качество жизни, уменьшить частоту госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, но не влияет на выживаемость.

#### Показания к назначению дигоксина

• Симптомное течение болезни (NYHA II-IV) с ФВ < 40 % с синусовым ритмом, дополнение к терапии: ИАПФ, β-блокатор и АРА или АА.

• Фибрилляция предсердий: ЧСС в покое > 80/мин, ЧСС при нагрузке > 110—120/мин.

В табл. 14 приведены дозы дигоксина, рекомендуемые к назначению при ХСН.

#### Антикоагулянты (антагонисты витамина К)

Применение варфарина приводит к снижению тромбоемболических осложнений, включая инсульт.

Таблица 14. Дозы дигоксина, применяемые при ХСН, мг

Группа больных	Начальная доза	Целевая доза
Зрелый возраст без ренальной дисфункции	0,25	0,25
Пожилой возраст/ ренальная дисфункция	0,0625—0,125	0,0625—0,125

#### Показания

• ХСН в сочетании с пароксизмальной, персистирующей или постоянной формой фибрилляции предсердий.

• ХСН с синусовым ритмом при верифицированном внутрисердечном тромбе или данных о системной эмболии (класс рекомендаций IC).

Варфарин эффективнее снижает риск инсульта в сравнении с антитромбоцитарными препаратами. На сегодняшний день нет доказательств, что антитромбоцитарные препараты снижают атеросклеротический риск у больных с ХСН.

#### Статины

Статины снижают частоту кардиоваскулярной госпитализации у пожилых больных с симптомной

ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ на фоне ИБС. Ценность назначения статинов у больных с ХСН неишемической этиологии не установлена.

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 кардиоластики (операция Батиста), а, возможно, 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.

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

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Своевременное и адекватное применение фармакотерапии у больных с ХСН приводит, наряду с

улучшением качества жизни, к снижению смертности.

ИАПФ являются обязательными препаратами для пациентов, начиная с I ФК ХСН. Назначение ИАПФ — неременная процедура на всех этапах прогрессии болезни. При необходимости терапия может начинаться и с АРА-II, при непереносимости ИАПФ. Кроме этого, АРА можно использовать вместе с ИАПФ, хотя всегда предпочтительна комбинация одного из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или АРА) с β-блокаторами.

β-блокаторы при I ФК ХСН назначают в первую очередь после перенесенного ИМ. Со II ФК ХСН прием β-блокаторов обязателен. К рекомендуемым препаратам относится бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат и небиволол.

Спиронолактон назначают больным ХСН III—IV ФК.

Показанием к началу терапии диуретиками являются признаки застоя, как правило, начиная со II ФК.

Сердечные гликозиды (дигоксин) у больных с I ФК показаны при фибрилляции предсердий тахисистолической формы. Синусовый ритм в сочетании с низкой фракцией выброса и у больных с упорной ХСН III—IV ФК являются показанием к началу терапии этим препаратом.

При фибрилляции предсердий назначение антикоагулянтов является обязательной процедурой независимо от ФК. Антиагреганты не могут адекватно заменить антикоагулянты в предотвращении риска тромбоемболических осложнений.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Геворкян Т.В. Гемореологическая и антикоагулянтная терапия у больных с сердечной недостаточностью // Медицина.— 2003.— № 2 (41).— С. 24—28.
2. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность.— 2007.— Т.8, № 2.
3. Ощелкова Е.В. Как оптимизировать лечение пациентов с артериальной гипертензией и поражением печени? // Здоровье Украины.— 2007.— № 21/1.
4. Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Досвід застосування Вітоприлу у пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 2 (70).— III/IV.
5. Руководство по кардиологии: Мотивы для применения блокаторов β-адренорецепторов / Под ред. В.Н. Коваленко.— К.: Морион, 2008.— 1324 с.
6. Савенков М.П., Иванов С.Н., Бродская С.А. Антигипертензивный эффект эналаприла и лизиноприла при применении нестероидных противовоспалительных препаратов // Тер. арх.— 2001.— № 9.— С. 27—31.
7. Целуйко В.И. Сердечная недостаточность // Здоровье Украины.— 2008.— № 21/1 (ноябрь).— С. 52—54.
8. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // J. Am. Med. Assoc.— 1995.— Vol. 273.— P. 1450—1456.

9. Guyatt G.H., Thompson P.I., Berman L.B. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? // Chronic Dis.— 1985.— Vol. 28.— P. 513—524.
10. Heinemann I., Heise T., Ampudia J. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity // Eur. Heart. J.— 1995.— Vol. 25.— P. 595—600.
11. Poole-Wilson, P. et al. Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET // Eur. J. of Heart. Failur.— 2002.— № 4.— P. 321—329.
12. Remme W.J., Riegger G., Hildebrandt P. et al. Do patients necessarily have to start with an angiotensin converting enzyme inhibitor in the treatment of heart failure? Results of the CARMEN (Carvedilol ACE inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation) Study // J. Am. Coll. Cardiol.— 2003.— № 41 (suppl. A).— 162A.
13. Singh B.N. CIBIS, MERIT-HF, and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-ad renergic blockers as antiarrhythmic and amifibrillatorv drugs? // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.— 2001.— Vol. 6.— P. 107—110.
14. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // Lancet.— 1993.— Vol. 342.— P. 821—828.
15. The BEST Study Group. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial // Eur. J. Heart Failure.— 2000.— Vol. 2.— P. 107—112.

16. The CAPRICORN Investigator // *Lancet*.— 2001.— Vol. 357.— P.1385—1390.
17. The CHAPS Study Group // *Circulation*.— 1997.— Vol. 96.— P.183—191.
18. The CIBIS II Scientific Committee. Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study II // *Fundam. Clin. Pharmacol.*— 1997.— Vol. 11.— P. 138—142.
19. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 1987.— Vol. 316.— P. 1429—1435.
20. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342.— P. 145—153.
21. The MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure // *JAMA*.— 2000.— Vol. 283.— P. 1295—1302.
22. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*— 1981.— Vol. 304.— P. 801.
23. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejections and congestive heart failuar // *N. Engl. J. Med.*— 1991.— Vol. 325.— P. 293—302.
24. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 29.— P. 2388—2442.
25. TRACE Study Group. A clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dys function after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 1670—1676.
26. *Vantrimpont P., Rouleau J. L., Wun C.C.* Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the survival and ventricular enlargement (SAVE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1997.— Vol. 29.— P. 229—236.
27. *Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E.* Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy // *Br. Heart J.*— 1975.— Vol. 37.— P. 1022.
28. *Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al.* Effect on survival and hospitalization of initiating for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS III) // *Circulation*.— 2005.— Vol. 112.— P. 2426—2435.
29. *Wilson A.C., Kostis J.B.* The prognostic significance of very low frequency ventricular ectopic activity in survivors of acute myo-cardial infarction. The BHAT Study Group // *Chest*.— 1992.— Vol. 102.— P. 732.

## ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ НА ОСНОВІ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ (2008)

Ю.С. Рудик, С.М. Пивовар

З урахуванням принципів доказової медицини, наведено сучасні підходи до діагностики та лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю. Під час підготовки статті використано рекомендації з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності, розроблені Європейським товариством кардіологів, Асоціацією серцевої недостатності та Європейським товариством медицини інтенсивної допомоги (2008). Наведено короткий переклад цих рекомендацій за винятком глави, присвяченої гострій серцевій недостатності.

## THE PHARMACOTHERAPY OF HEART FAILURE BASED ON THE GUIDELINES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (2008)

Y.S. Rudyk, S.N. Pivovar

The modern evidence-based approaches to the diagnostics and treatment of patients with chronic heart failure have been presented in the article. The recommendations for the diagnostics and treatment of acute and heart failure were based on the guidelines of the European Society of Cardiology, Heart Failure Association and European Society of Intensive Care Medicine (2008). The brief translation of these guidelines has been presented with exclusion of the chapter devoted to the acute heart failure.