

Медикаментозная терапия больных со сниженной сократительной способностью миокарда, получившая доказательства положительного влияния на их выживаемость с учетом новых требований

Профессор Н.А. Мазур, к.м.н. С.В. Миклишанская

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены данные об актуальной проблеме медикаментозной терапии больных со сниженной сократительной способностью миокарда, получившей доказательства положительного влияния на их выживаемость. Показана важность, особенно в условиях наличия ограниченных средств, выделяемых медицинским учреждениям на бесплатное лечение заболевших, использования только тех средств, которые имеют доказательства положительного влияния на сохранение трудоспособности и продолжительность жизни. Дана критическая оценка тому, как сегодня нерационально используются выделяемые средства и личные средства больных. В качестве доказательства наиболее рационального ведения таких больных сравниваются данные, представленные почти одновременно (в 2016 и 2017 гг.) в США и Европе в руководствах по лечению больных сердечной недостаточностью со сниженной сократительной способностью миокарда. Сравнительный анализ показывает, насколько несовершенны имеющиеся представления о том, чем и как лечить таких больных. Демонстрируется важность договоренностей о необходимости выработки общих критериев оценки эффективности средств, используемых для лечения больных. Сегодня принципы, которые были заложены в основу доказательной медицины, требуют существенного уточнения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, лечение сердечной недостаточности, доказательная медицина, продолжительность жизни, никорандил.

Для цитирования: Мазур Н.А., Миклишанская С.В. Медикаментозная терапия больных со сниженной сократительной способностью миокарда, получившая доказательства положительного влияния на их выживаемость с учетом новых требований // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 68–75.

ABSTRACT

Drug therapy of patients with reduced myocardial contractility, which has a proven positive effect on patients' survival, taking into account new requirements

Mazur N.A., Miklishanskaya S.V.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The article presents data on the current problem of the drug therapy of patients with reduced myocardial contractility, which has a proven positive effect on patients' survival, for solving the health issues of the country's population. It is shown, that in the conditions of the limited funds allocated to medical institutions for providing free treatment, it is important to use only those means that have a proven positive effect on retaining the working capacity and life expectancy. A critical assessment is made of the unreasonable way of using the allocated funds and personal money of patients. As the evidence of the most rational management of such patients, the authors use and compare the data presented almost simultaneously (in 2016 and 2017) in the USA and Europe in the Guidelines for the treatment of patients with heart failure with reduced myocardial contractility. Comparative analysis shows the incompleteness of the current ideas about the ways of treating such patients. It demonstrates the importance of agreements on the need to develop common criteria for assessing the effectiveness of the means used to treat patients. Today, the principles, underlying the «evidence-based medicine», require substantial clarification.

Key words: heart failure, left ventricular ejection fraction, heart failure treatment, evidence-based medicine, life expectancy, nicorandil.

For citation: Mazur N.A., Miklishanskaya S.V. Drug therapy of patients with reduced myocardial contractility, which has a proven positive effect on patients' survival, taking into account new requirements // RMJ. 2018. № 1(II). P. 68–75.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) является осложнением многих заболеваний. Это сложный клинический синдром, который характеризуется наличием либо снижения

насосной функции сердца, либо значительного уменьшения его кровенаполнения (иногда в сочетании со снижением сократительных свойств миокарда), что стимулирует повышение активности нейроэндокринной системы

и приводит к задержке жидкости в кровеносном русле, к появлению застоя крови в малом и/или большом круге кровообращения, к снижению качества и продолжительности жизни больного. В последних рекомендациях стали выделять три варианта СН: а) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) ($\geq 50\%$), б) со сниженной систолической функцией ЛЖ ($< 40\%$), в) с промежуточным ее нарушением (фракция выброса (ФВ) ЛЖ в пределах 41–49%). Проведенные пока в небольшом количестве исследования не показали каких-либо доказательств в необходимости различий в ведении либо лечении данной группы больных в сравнении с группой со сниженной ФВ ЛЖ.

СН широко распространена в странах, среди населения которых наблюдается высокая заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Распространенность ее значительно повышается с возрастом. Во всем мире сегодня насчитывается около 26 млн таких больных. Показатель выживаемости больных в развитых странах, несмотря на современное лечение, составляет в течение 5 лет около 50%, а в группе с тяжелой формой СН более половины умирает в течение 1 года [1–3].

В 2013 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила в ежегодном докладе, что продолжительность жизни российских мужчин — самая короткая среди населения Европы и Средней Азии. Российские мужчины в среднем доживают лишь до 62,8 года. Прослеживается низкая эффективность системы охраны здоровья, тенденция показывает, что даже при увеличении расходов на здравоохранение в Российской Федерации (РФ) в 3–5 раз отставание РФ от Европы по величине показателя ожидаемой продолжительности жизни не сократится и всегда будет составлять не менее 10 лет. **Приведенные данные диктуют врачам РФ необходимость максимально обоснованного использования для лечения больных только препаратов с безупречно доказанной эффективностью, а при длительном применении — увеличивающих продолжительность их жизни.**

В течение почти 30 лет при организации научных исследований и при осуществлении профилактической и лечебной работы врачам было рекомендовано оказывать помощь больным с основными кардиологическими заболеваниями не исходя из исторически накопленного опыта, а учитывая новые данные, полученные в специально организованных исследованиях на принципах (правилах) доказательной медицины. Этот термин был предложен сотрудниками Университета Макмастера в 1990 г. В течение этого времени, кроме очень важных данных, существенно изменивших наши представления об обоснованности и даже о вреде ранее использовавшихся методов и средств лечения, были установлены отклонения в организации и полноте предоставляемых данных, в отборе данных для публикаций и, особенно, в предоставлении множества незапланированных вторичных анализов, что увеличило риск обнаружения ложных результатов. Поэтому был организован Международный консорциум экспертов для непрерывной оценки научных исследований в области сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Цель создания консорциума — разработать рекомендации для Международного комитета редакторов медицинских журналов и институтов медицины для оценки качества предоставляемых результатов клинических исследований. Кроме того,

будет организовано проведение повторного анализа данных независимой группой специалистов с учетом более строгих требований. Этот консорциум назван Международным консорциумом экспертов для защиты больных. В связи с представленной не очень высокой оценкой эры доказательной медицины указанный консорциум рекомендует при организации исследований и обеспечении лечения больных переходить в «эру точной (с устранением обнаруженных проблем, включая рандомизацию больных с учетом величины риска плохого исхода), персонифицированной медицины». Последняя должна основываться на данных, полученных при генетических исследованиях больных, включаемых под наблюдение. Круг таких генетических мутаций, на основании которых можно осуществлять выбор терапии больного, является пока очень ограниченным.

Лечение больных с хронической систолической сердечной недостаточностью

Терапевтические мероприятия у данной группы больных включают:

- общие рекомендации для больных и их родственников;
- немедикаментозные мероприятия;
- лекарственную терапию;
- вспомогательные устройства для кровообращения;
- электрокардиостимуляцию, в частности, ресинхронизацию;
- хирургические методы.

Медикаментозное лечение

В 2016 и 2017 гг. (т. е. почти одновременно) были опубликованы Европейское и Американское руководства по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью, что позволяет сравнить их содержание [5, 6]. Большинство рекомендаций близки или повторяют друг друга. Но имеется и немало принципиальных расхождений.

Врачу надо быть высокограмотным специалистом, чтобы сразу отказаться от «навязываемых представлений». Поэтому в зарубежных медицинских журналах прозвучала достаточно нелицеприятная критика: «Мы надеемся, что врачи понимают, что наличие руководств более важно, чем их отсутствие. Именно в этом документе описывается экстренная помощь новой несуществующей болезни, идет странная борьба между двумя пульсурежающими препаратами (дигоксин и ивабрадином), путаница в применении, которая царит в вопросах, касающихся позиционирования, доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и их специальных рекомендаций» (перевод авторов. — Прим. ред.). Данная ситуация дополнительно оправдывает создание Международного консорциума специалистов в защиту больных.

Ингибиторы АПФ

Данные, полученные во многих рандомизированных и плацебо-контролируемых исследованиях, свидетельствуют об эффективности и безопасности ингибиторов АПФ при их использовании у больных с систолической формой СН, включая ее бессимптомную стадию, которая распознается при наличии ФВ ЛЖ < 40 – 45% . Кроме положительного влияния на выживаемость, эти препараты улучшают

функциональное состояние больных, хотя при этом оказывают малое влияние на их физические возможности. Ингибиторы АПФ тормозят дальнейшее расширение камер сердца и снижение ФВ ЛЖ. Терапия ингибиторами АПФ больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), снижает также риск реинфаркта.

Обеспечивает достижение перечисленных эффектов только использование целевых доз препаратов, для чего необходимо их постепенное повышение, начиная с малых. Целевая доза — это максимальная доза, при использовании которой были получены доказательства положительного влияния на общую летальность.

Препараты и их целевые дозы, установленные в контролируемых исследованиях и принятые в обоих руководствах, представлены в таблице 1.

У больных с систолическим артериальным давлением (АД) ниже 100 мм рт. ст. начальная доза ингибитора АПФ должна быть в 2 раза меньше указанной в таблице. Доза препарата в стационаре может увеличиваться спустя несколько дней, в амбулаторных условиях — спустя 7–14 дней. У больных АГ рекомендуется поддерживать его уровень ниже 130/80 мм рт. ст.

Другие ингибиторы АПФ (беназеприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, фозиноприл) в длительных контролируемых исследованиях у больных с СН не изучались, и поэтому их целевые дозы пока не определены. Эти препараты не рекомендованы Европейским и Американским обществами кардиологов для применения (2016, 2017 гг.) у больных с СН.

Абсолютные противопоказания для назначения ингибиторов АПФ:

- двусторонний стеноз почечных артерий;
- стеноз почечной артерии единственной почки;
- ангионевротический отек во время предшествовавшей терапии ингибиторами АПФ;
- гиперкалиемия >5,5 ммоль/л;
- уровень креатинина крови >250 ммоль/л;
- беременность.

Терапия ингибиторами АПФ сравнительно редко сопровождается возникновением побочных эффектов. Наиболее частым из них является сухой кашель (до 10% случаев), возможно умеренное повышение уровня креатинина (на 10–15%) и калия в сыворотке крови (на 0,2 ммоль/л). В большинстве случаев умеренное повышение уровня креатинина сохраняется или нормализуется при длительной терапии. Умеренная гиперкалиемия не является показанием для прекращения терапии, но если она превышает 5,5 ммоль/л, то ингибитор АПФ следует отменить. Поэтому во время подбора дозы препарата после очередного ее повышения спустя 1–2 нед., а далее на поддерживающей терапии спустя 3 и 6 мес. необходимо оценить состояние функции почек (уровень креатинина и калия). Но у больных с исходно нарушенной функцией почек эти интервалы между контрольными исследованиями должны быть короче.

Выбор дозы ингибитора АПФ

Впервые терапию начинают с назначения минимальной дозы. После первого приема даже минимальной дозы во избежание избыточного снижения АД в вертикальном положении больному рекомендуется находиться в постели в течение нескольких часов или принять препарат

Таблица 1. Дозы ингибиторов АПФ, рекомендованные к применению при СН

Препарат	Начальная доза	Дозы, снижающие летальность	
		Целевая	Максимальная
Каптоприл	6,25 мг	50 мг 3 р./сут	150 мг
Эналаприл	2,5 мг	10 мг 2 р./сут	40 мг
Лизиноприл	2,5 мг	20–25 мг/сут	35 мг
Рамиприл	1,25–2,5 мг	5 мг 2 р./сут	—
Трандолаприл	1 мг	4 мг/сут	—

перед сном. Риск гипотонии увеличивается у больных, принимающих большие дозы диуретиков, у больных с гипонатриемией или нарушенной функцией почек, а также у пожилых. Поэтому важно избегать их назначения в течение 24–48 ч после использования больших доз диуретиков, обильного диуреза. До начала терапии ингибиторами АПФ следует отменить калийсберегающие препараты и нестероидные противовоспалительные средства.

Систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. на фоне терапии ингибиторами АПФ и при сохранении удовлетворительного самочувствия больного (отсутствие головокружения, слабости, тахикардии в вертикальном положении) не служит показанием для отмены препарата.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Данная группа препаратов рекомендуется для лечения больных как альтернативная ингибиторам АПФ в тех случаях, когда последние вызывают побочные реакции (кашель, ангионевротический отек). В проведенных исследованиях они оказали положительное влияние на выживаемость больных с СН. Впервые в 2014 г. в работе [7] приведены результаты сравнительной оценки ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и плацебо у сопоставимых групп больных (всего 4425 человек). Терапия продолжалась 5 лет. Результаты: 1) терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II при сравнении с плацебо снизила летальность ($p=0,03$), 2) терапия ингибиторами АПФ в сроки от 2 до 5 лет обеспечила более высокую выживаемость ($p<0,001$). Следовательно, антагонисты рецепторов ангиотензина II в используемых сегодня дозах не могут быть препаратами первого выбора в лечении больных с СН. Наибольшее количество доказательств пользы — у валсартана (начальная доза — 40 мг 2 р./сут, максимальная — 160 мг 2 р./сут), кандесартана (начальная доза — 4–8 мг, максимальная — 32 мг 1 р./сут). Лозартан даже в суточной дозе 150 мг мало повлиял на смертность. Его включили только в последние европейские рекомендации (до этого считали препаратом, не имеющим доказательств пользы).

Выбор дозы антагониста рецепторов ангиотензина II осуществляют подобно ингибиторам АПФ, т. е. начинают с малой и постепенно увеличивают до целевой. Переносимость этих препаратов очень хорошая. Однако при подборе дозы необходимо оценивать состояние функции почек (содержание в крови калия и креатинина) в такие же сроки, как и при терапии ингибиторами АПФ.

Недавно были опубликованы результаты исследования нового комбинированного препарата для лечения больных с систолической формой СН — блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и стимулятора синтеза эндогенного натрийуретического пептида. У 8442 больных с СН II–IV функционального класса (ФК)

новый препарат LCZ696 (валсартан + неприлизин) сравнили с эналаприлом. Дозы LCZ696 составили 200 мг 2 р./сут, эналаприла — 10 мг 2 р./сут. Результаты оказались следующими: а) общая смертность была ниже в 1-й группе (17% против 19,8%, $p < 0,001$), б) кардиоваскулярная летальность также снизилась (на 20%, $p < 0,0001$), в) толерантность к нагрузкам выросла. Авторы сделали вывод, что препарат должен заменить ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, которые сегодня используются для лечения многих больных. В этом исследовании новое вещество использовалось в максимально разрешенной дозе, а эналаприл — только в половинной (20 мг/сут, а не 40 мг/сут). И если исходить из требований точной медицины, то это пример некачественного протокола исследования [8]. Требуется проведение повторного исследования с использованием сопоставимых дозировок. Поэтому вывод о том, что этот препарат должен заменить эналаприл, является более чем преждевременным.

Диуретики

Показанием для назначения данной группы препаратов у больных с СН является наличие застоя крови (застойные хрипы в легких, увеличение печени в связи с застоем крови в большом круге кровообращения, а также появление жидкости в подкожной клетчатке на ногах, иногда в области поясницы, а также в плевральной или брюшной полостях). Такая терапия уменьшает выраженность симптомов СН и увеличивает толерантность к нагрузкам. До настоящего времени остается неясным, какой режим назначения диуретиков является наиболее оптимальным для длительного лечения больных с СН. В Американском руководстве по лечению больных с СН от 2013 г. [9] для выбора оптимальной длительной терапии диуретиком и обеспечения эуволемиического состояния больного было рекомендовано регулярное определение содержания в крови натрийуретического пептида.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DIG [10] при ретроспективном анализе результатов, полученных в специально отобранных группах больных-«двойников» (2782 человека), у которых на фоне терапии не было симптомов или имелись минимальные проявления СН (ФК I–II), было установлено достоверное увеличение летальности (на 25%, $p < 0,002$) при продолжении терапии диуретиками по сравнению с теми, кто ее не получал. Другая проводившаяся терапия в двух группах была одинаковой: ингибиторы АПФ — у 92%, дигоксин — у 51–52% больных.

Несмотря на то, что больные в эти группы были подобраны ретроспективно, полученные данные не могут быть проигнорированы. Вероятно, они свидетельствуют о том, что терапия диуретиками должна быть строго обоснованной (только при наличии клинически значимых проявлений застоя крови), а также, по-видимому, не у всех больных с умеренными отеками на голенях необходима активная терапия с помощью диуретиков.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, у больного с впервые выявленной СН и явлениями застоя крови и не получающего диуретики терапию начинают с их малой дозы и постепенно увеличивают до дозы, которая обеспечивает прирост суточного диуреза на 200–600 мл. Не рекомендуется провоцировать избыточный (форсированный) диурез (на 800 мл и более выделенной мочи по сравнению с принятым количеством жидкости).

У больных с умеренно выраженной СН терапию начинают с назначения диуретиков из группы «умеренных», в то время как у больных с тяжелой формой СН или с ухудшением состояния на фоне приема «умеренных» диуретиков показано использование петлевых диуретиков. Отсутствие диуретического эффекта после приема перорально большой дозы петлевого диуретика может свидетельствовать о наличии нарушения всасывания препарата в кишечнике или почечной недостаточности. В этих случаях показано продолжительное внутривенное инфузионное их введение (например, фуросемид 5–40 мг/ч).

«Умеренные» (тиазидовые) диуретики характеризуются малой эффективностью у больных со сниженной скоростью гломерулярной фильтрации (< 30 мл/мин), что достаточно часто наблюдается у больных пожилого возраста. В этих случаях, так же как и в случае наличия почечной недостаточности, показано применение петлевых диуретиков.

В последнем американском руководстве [6] тиазидовые диуретики в отдельности не рекомендованы для лечения больных с систолической СН и могут быть назначены только в случае недостаточного эффекта на фоне терапии петлевыми мочегонными препаратами. Известно, что тиазидовые и петлевые диуретики обладают синергизмом действия. Поэтому при отсутствии достаточного диуреза при терапии петлевыми диуретиками назначали их комбинацию, не прибегая к использованию очень высоких доз петлевых диуретиков, что часто сопровождается увеличением риска побочных эффектов.

Диуретики оказывают положительное влияние на состояние больного с хронической застойной СН благодаря уменьшению объема циркулирующей жидкости (крови), снижению давления наполнения сердца, что сочетается с уменьшением напряжения стенок желудочков сердца, застоя крови в легких и периферических отеков. Однако избыточное уменьшение объема плазмы вызывает увеличение продукции ренина, ангиотензина, альдостерона и катехоламинов, что приводит к возникновению парадоксального эффекта, т. е. к задержке натрия, воды, и обуславливает прогрессирование болезни.

В настоящее время после ликвидации застоя крови диуретики должны назначаться в минимальной поддерживающей дозе, которая обеспечивает предупреждение задержки жидкости и увеличения веса тела при условии сохранения стабильного режима питания. Это достигается при наличии адекватного наблюдения врачом за состоянием больного и строгого выполнения больным советов специалиста. Научных доказательств по режиму приема поддерживающей дозы диуретиков пока не получено. Но в настоящее время наиболее часто рекомендуется принимать диуретик в индивидуально подобранной дозе регулярно, не прибегая к так называемой прерывистой терапии. Бесконтрольное продолжение регулярного приема диуретика после исчезновения отеков может сопровождаться увеличением летальности [10]. У таких больных очень важно контролировать объем циркулирующей крови (ОЦК) для предупреждения развития гиповолемии. С этой целью рекомендуют определение содержания в крови натрийуретических пептидов, в частности промозгового пептида.

Тиазидовые и петлевые диуретики оказывают диуретическое действие в условиях наличия сниженного

pH крови (в кислой среде). Но в ходе лечения кислотно-щелочное равновесие может измениться, и pH увеличится (станет щелочным). В этих условиях диуретическое действие может оказать только ингибитор карбоангидразы — ацетазоламид. Его назначают в течение нескольких дней (до 5 дней) 1 р./сут в дозе 0,25–0,5 г.

Причины рефрактерности к диуретикам:

- резкое снижение ОЦК;
- активация нейроэндокринной системы;
- задержка натрия после снижения ОЦК;
- почечная недостаточность;
- снижение перфузии почек из-за уменьшения сердечного выброса;
- нарушение всасывания диуретиков;
- потребление большого количества соли;
- развитие алкалоза.

Антагонисты синтеза альдостерона (альдактон, эплеренон), назначенные дополнительно к ингибиторам АПФ и другим препаратам, достоверно улучшают отдаленные исходы. В определенной степени такой эффект обусловлен торможением действия альдостерона, содержание которого в крови многих больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышено и оказывает отрицательное влияние на прогноз их жизни. Об этом свидетельствуют данные, полученные в исследовании LURIC, в котором наблюдались 3153 больных с ИБС, АГ, СН, получавших терапию ингибитором АПФ или ингибиторами рецепторов ангиотензина II (62%), бета-блокаторами (70%), антагонистами кальция (11%) и диуретиками (24%). Повышенное содержание альдостерона у больных ИБС, АГ достоверно ассоциировалось с риском смерти, а при возникновении острого коронарного синдрома — с риском внезапной смерти. У больных с систолической формой СН ее тяжесть имела достоверную связь с уровнем содержания альдостерона, а у больных с ее диастолической формой в группе с высоким содержанием альдостерона отмечено также наличие связи с риском смерти.

При терапии альдактоном у некоторых больных развивается гинекомастия. Значительное увеличение грудных желез и появление боли являются показаниями для отмены альдактона. При наличии эплеренона такого больного можно перевести на его прием. В исследовании EMPHASIS, включавшем 2584 больных с СН I–II ФК NYHA после перенесенного ИМ (ФВ 30–35%), медиана наблюдения составила 21 мес. Результаты длительного лечения подтвердили целесообразность использования препаратов из этой группы не только при лечении СН III–IV ФК:

- а) летальность от любых причин в группе на эплереноне составила 19,8%, в контрольной — 27,4% ($p < 0,001$);
- б) летальность от сердечно-сосудистых причин — 10,8% и 13,5% ($p = 0,01$) соответственно по группам;
- в) госпитализировано по всем причинам 29,9% и 35,8% соответственно;
- г) госпитализировано в связи с СН 12% и 18,4% ($p < 0,001$) соответственно;
- д) содержание калия в сыворотке $> 5,5$ ммоль/л было у 11,8% и 7,2% ($p < 0,001$), а < 4 ммоль/л — у 38,8% и 48,4% ($p < 0,001$) соответственно.

Метаанализ результатов 19 рандомизированных исследований, в которые были включены 10 807 больных с систолической формой СН, в т. ч. больных с перенесенным ИМ, в большинстве случаев получавших ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистом альдостерона (альдак-

тон, эплеренон или канреонат), продемонстрировал наличие достоверного снижения общей летальности (на 20%) по сравнению с плацебо. Гиперкалиемия чаще (на 2,9%) регистрировалась на дозе альдактона или эплеренона > 50 мг/сут.

Не только гипокалиемия, но и относительно невысокие показатели содержания калия в сыворотке крови больного с СН ассоциируются с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой летальности, а также риска прогрессирования тяжести застойных явлений. Кроме давно известного факта, что гипонатриемия ассоциируется с плохим прогнозом, в последних работах показано, что и гипохлоремия также обладает прогностически неблагоприятным влиянием.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II являются препаратами выбора для лечения больных, у которых возникли побочные эффекты во время приема ингибиторов АПФ (кашель, ангионевротический отек).

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Это единственная группа препаратов с положительным инотропным и отрицательным хронотропным действием, которая в терапевтических дозах используется для длительного лечения больных с систолической формой СН во всех странах мира. Но в последнем руководстве, принятом в США (2017), эта группа препаратов не рекомендована для лечения больных с СН, что является, вероятно, следствием конкурентной борьбы с ивабрадином (объяснение не представлено). В европейском руководстве сердечные гликозиды остаются в составе средств для лечения данной группы больных. Дигоксин и дигитоксин являются наиболее часто назначаемыми сердечными гликозидами. **Дигитоксин метаболизируется в печени, выделяется с желчью, и поэтому его применение наиболее оправданно у больных с нарушенной функцией почек.**

Показания для назначения сердечных гликозидов следующие: 1) необходимость замедления ритма желудочков у больных с фибрилляцией предсердий при любой степени выраженности симптомов СН, особенно в комбинации с блокатором бета-адренорецепторов, которая в наибольшей степени обеспечивает урежение частоты сердечных сокращений в покое и во время стресса; 2) улучшение состояния больного с систолической формой СН III–IV ФК, особенно при наличии синусовой тахикардии.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DIG было показано, что средняя суточная доза дигоксина составляет 0,375 мг. Эта доза обеспечивает достижение терапевтической концентрации препарата в крови почти у 90% больных и достоверно улучшает качество жизни больных, особенно имеющих очень низкую ФВ ЛЖ. В группе лечения по сравнению с группой плацебо летальность в целом не уменьшилась. Однако дополнительный анализ результатов в подгруппах с различной тяжестью состояния больных выявил наличие достоверного снижения риска летального исхода в группе пациентов более молодого возраста, требовавших меньшего количества диуретиков, с меньшим кардиоторакальным индексом, меньшим уровнем содержания креатинина в крови и более успешным контролем застоя крови в легких, что сочеталось, по-видимому, с необходимостью использования меньших доз дигоксина (концентрация его в крови у этих больных была < 1 нг/мл).

В группе, которая на основании перечисленных показателей характеризовалась как состоящая из более тяжелых больных (различия высокодостоверны, $p < 0,001$), концентрация дигоксина также оказалась выше (> 1 нг/мл). Очевидно, врачи для достижения терапевтического эффекта были вынуждены назначать более высокую дозу дигоксина. В этой группе летальность изменилась недостоверно, но была выше и была сопоставимой с летальностью в контрольной группе, состоявшей из таких же больных-«двойников» ($p = 0,08$).

Противопоказаниями для назначения больным с СН сердечных гликозидов являются синусовая брадикардия, слабость синусового узла, синдром Wolff — Parkinson — White, обструктивная кардиомиопатия, атриовентрикулярная блокада II—III ст., гипокалиемия, гиперкальциемия.

До назначения гликозидов следует определить уровень креатинина и калия в сыворотке крови больного. При наличии нормальных показателей и относительно стабильном состоянии больному в течение нескольких дней рекомендуется **в амбулаторных условиях** принимать дигоксин по 2 таблетки в день; поддерживающая доза у большинства больных составляет 0,25 мг/сут. У больных с повышенным содержанием креатинина индивидуальная доза должна быть уменьшена в соответствии со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (клиренс креатинина рассчитывается по формуле Cockcroft — Gault). Но, по-видимому, для лечения таких больных более оправданно использование дигитоксина. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2008 г. при длительном лечении предлагается обеспечивать концентрацию дигоксина в крови в пределах 0,6–1,2 нг/мл.

У лиц старческого возраста доза дигоксина также должна быть уменьшена (0,0625–0,125 мг, редко — 0,25 мг).

БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

В контролируемых исследованиях было доказано, что терапия кардиоселективными бета-блокаторами (метопрололом сукцинатом, бисопрололом) значительно увеличивает выживаемость, улучшает инотропную функцию миокарда и качество жизни больных. Терапия больных старческого возраста бета-блокатором с вазодилатирующими свойствами — небивололом лишь улучшила качество жизни и не повлияла на летальность. Сегодня следует учитывать, что кардиоселективные бета-адреноблокаторы, получившие доказательства положительного влияния на выживаемость, разрешено применять у больных любого возраста. Сравнительная оценка карведилола и метопролола резината (исследование COMET) является примером некорректно организованного исследования, и его результаты нельзя оценивать положительно с позиции точной медицины. Кроме того, общая частота избранной конечной точки на максимальной дозе карведилола была такой же, что и на малоэффективной дозе метопролола тартрата. **В итоге только метопролол и бисопролол в адекватно подобранных дозах можно рекомендовать для лечения как имеющие доказательства положительного влияния на выживаемость больных с систолической формой СН.**

Общие требования, которые должны быть учтены перед началом терапии больных с систолической формой СН с помощью бета-блокатора:

- ♦ **завершен выбор оптимальной (целевой) дозы ингибитора АПФ / антагониста рецепторов ангиотензина II;**



Кординик®

никорандил

*Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство*



**Европейский
стандарт
здоровья**

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru


ПИК-ФАРМА
www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств V;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»

- ♦ состояние больного с СН II–IV ФК на терапии стабилизировано, и завершен подбор дозы диуретиков, периферические отеки и застой крови в легких контролируются;
- ♦ предпочтительнее подбор терапии начинать в стационаре, особенно большая осторожность требуется у больных с недавно возникшей и тяжелой формой СН.

Терапия начинается с малой дозы, повышение ее проводится постепенно, с интервалом 1–2 нед. В случае ухудшения состояния больного доза не увеличивается либо даже уменьшается. Повышение дозы прекращается, когда у больного достигается целевая доза либо досрочно — в случае урежения ритма желудочков на 15–20% или снижения частоты ритма примерно до 60/мин при условии хорошей переносимости терапии.

При анализе полученных результатов в исследовании SHIFT [11] пришли к заключению, что эффективность бета-блокатора ассоциируется с урежением ритма сердца. У больных из группы плацебо увеличение ЧСС на каждый удар сочеталось с ростом числа комбинированных конечных точек на 3% ($p < 0,0001$).

Терапия бисопрололом в индивидуально подобранных дозах (от 1,25 до 10 мг) также обеспечила снижение общей летальности на 32% ($p < 0,0001$). Суточная доза препарата почти у половины больных составила 10 мг и только у трети — менее 5 мг.

Для обеспечения оптимальной частоты сердечного ритма у больных с СН (около 60/мин при ее хорошей переносимости) в руководстве АККФ/ААС (2013) рекомендованы следующая тактика выбора препарата(ов) и уровень их доказательности:

1. Бета-блокатор — 1 А.
2. Дигоксин — 1 В.
3. Комбинация их — 1 В.
4. У больных с непереносимостью бета-блокатора — амиодарон + дигоксин — II С.
5. Абляция синусового узла и имплантация электрокардиостимулятора (двух-, трехкамерного) при непереносимости препаратов — II С.

Ивабрадин в американском руководстве (2017) вытеснил дигоксин, несмотря на то, что в большом многоцентровом исследовании SIGNIFY [12] было показано, что у больных стенокардией, т. е. с ишемией миокарда, достоверно увеличивается риск развития ИМ и внезапной смерти. В исследовании SHIFT у больных с СН [11] отмечалось снижение смертности от СН, однако препарат не оказал влияния на общую смертность. Кроме того, у многих из них возникает фибрилляция предсердий, при которой частота ритма контролируется гликозидами. Поэтому очень трудно понять, чем ивабрадин лучше дигоксина. Полагаем, что американские врачи сумеют оценить по достоинству эти изменения. Отечественным кардиологам следует считать, что данная рекомендация не имеет научных доказательств.

Вазодилататоры

Эта группа препаратов рассматривается как дополнительная или как терапия второго или третьего выбора. Из этой группы доказательства наличия пользы были получены при длительной терапии комбинацией изосорбида динитрата и гидралазина (апрессина) в дозах, соответственно, 20–40 мг 4 р./сут (или в ретардной форме 2 р./сут) и 25–75 мг 3–4 р./сут. Прием препаратов в данной комбинации оказывает более выраженное инотропное действие, чем ингибиторы АПФ.

В исследовании A.L. Taylor et al. (2004) было показано, что присоединение к стандартной терапии (ингибитор АПФ, бета-блокатор, диуретик, дигоксин) комбинации изосорбида динитрата и апрессина (1050 больных с СН III–IV ФК) привело к достоверному по сравнению с плацебо снижению летальности (6,2% и 10,2% соответственно). Эти результаты могут служить основанием для такого лечения больных, у которых невозможно использование ингибиторов АПФ в комбинации с альдактоном или с антагонистами рецепторов ангиотензина II (например, из-за возникающей гиперкалиемии), а также в случае недостаточной эффективности терапии препаратами из всех четырех групп. В руководстве ACCF/ANA (2013, 2017) рекомендовано использовать комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата у американцев африканского происхождения с систолической формой СН III–IV ФК и, вероятно, у больных с наличием противопоказаний или с непереносимостью ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

К сожалению, данная комбинация вазодилататоров в нашей стране отсутствует, а больных с противопоказаниями для терапии ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II много. Но сегодня мы располагаем другим вазодилататором с двойным механизмом действия — никорандилом, который достаточно широко распространен в странах Европы и Азии. В нашей стране он производится под наименованием Кординик (компания «ПИК-ФАРМА») и используется при лечении больных стенокардией, преимущественно вместо пролонгированных нитратов. Сегодня имеются доказательства его положительного влияния на показатели гемодинамики у больных с систолической формой СН. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании у 25 больных с застойной СН оценили острый гемодинамический эффект никорандила после приема внутрь в дозах от 10 до 60 мг [13]. Последняя доза статистически значимо снизила общее систолическое и диастолическое АД, давление в правом предсердии, давление заклинивания в легочных капиллярах, системное и легочное сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое АД в легочной артерии. Доза препарата 40 мг вызвала подобные гемодинамические изменения результатов при оценке сердечного индекса, а также системного и легочного сопротивления. Другие гемодинамические показатели изменялись в меньшей степени. Все показатели вернулись к исходному состоянию в пределах 3 ч. При применении доз 10 и 20 мг все показатели не изменялись в значительной степени. Определение содержания препарата показало, что эти изменения ассоциировались с быстрым уменьшением его концентрации в крови.

В другом исследовании анализировали результаты метаанализа данных, полученных при наблюдении за 1222 больными с СН на фоне терапии никорандилом [14]. Из них в 5 рандомизированных исследованиях продемонстрированы снижение общей летальности ($p < 0,001$), улучшение насосной функции сердца ($p = 0,02$). А в 15 наблюдательных исследованиях терапия не только улучшила ФК больных с СН, но и снизила давление заклинивания в легочных капиллярах в среднем на 6,86 мм рт. ст. ($p < 0,01$) и общее АД в легочной артерии ($p < 0,001$). Дозы препарата колебались в пределах 15–30–40–60 мг/сут. В контролируемых исследованиях показано, что на фоне терапии

наблюдается достоверное снижение систолического и диастолического АД (в среднем на 6 и 6,6 мм рт. ст. соответственно ($p=0,006$)). При этом не отмечено существенного изменения ЧСС ($p=0,7$).

В недавних исследованиях эффективность никорандила оценили отдельно у больных с СН, вызванной ИБС. Результаты позволяют рассматривать никорандил как потенциально эффективный препарат у данной группы больных. В пилотном исследовании с изучением эффективности никорандила (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА») у больных со стабильно протекающей ИБС, осложненной хронической СН с низкой ФВ ЛЖ, прием препарата по 10 мг 3 р./сут к 48-й нед. снизил конечно-систолический объем ЛЖ на 12,3% ($p<0,05$), ФВ ЛЖ возросла на 14,5% ($p<0,05$), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E/A увеличилось на 12,5% ($p<0,05$) [15]. В группе плацебо достоверных изменений не было. Кординик не вызвал серьезных нежелательных явлений. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании изучали смертность больных с СН ишемической этиологии в зависимости от влияния перорального приема никорандила (средний период наблюдения — 963 дня, $n=334$) [16]. В анализе выживаемости Каплана — Мейера сердечная смертность была ниже в группе никорандила, чем в контрольной: 11,2% vs 19,7% ($p=0,032$). Никорандил снижал относительный риск сердечной смерти на 48,8% ($p=0,035$).

Длительный и положительный опыт применения препарата у больных стенокардией, а также данные о положительных изменениях гемодинамики в большом и малом круге кровообращения у больных с систолической СН позволяют полагать, что в случае наличия противопоказаний для терапии ингибиторами АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина II препарат может быть использован как минимум для улучшения качества жизни, а также выживаемости этих больных при индивидуальном подборе его дозы.

В настоящее время в качестве **цитопротектора** для больных с СН следует рекомендовать омега-3 ненасыщенные жирные кислоты (НЖК) в суточной дозе около 1 г, получившие доказательство положительного влияния на выживаемость (класс II B). Положительное действие омега-3 НЖК у этих больных можно частично объяснить положительным влиянием на инотропную функцию миокарда. В исследовании [17] наблюдались 133 больных, имевших умеренные проявления СН на фоне стандартной терапии. Через 12 мес. терапии были выявлены значимые различия ($p<0,001$) в изменении ФВ ЛЖ (увеличение на 10,4% и снижение на 5% при приеме плацебо).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, доксазозин) могут увеличить летальность, что было продемонстрировано в 1986 г. в исследовании V-HeFT-1. Поэтому их не следует применять у больных со сниженной ФВ.

Антагонисты кальция. Пульсурежающие препараты (верапамил, дилтиазем), изучавшиеся у больных после ИМ, увеличивали летальность в группе, которая имела признаки застоя крови в легких (рентгенологические данные), или если в острой стадии ИМ была СН. Поэтому у больных с систолической формой СН их применение противопоказано.

Амлодипин и фелодипин в длительных наблюдениях при их применении у больных с СН не оказали какого-либо действия на отдаленные исходы и поэтому могут быть использованы в данной группе больных в качестве дополнительной терапии при необходимости, например, контроля стенокардии или АГ.

Левосимендан, незиретид также являются вазодилататорами с положительным инотропным действием. Их инфузионное введение у больных с острой СН по сравнению с добутамином лучше переносится больными. Но убедительных данных, свидетельствующих об их положительном влиянии на отдаленные исходы, пока не получено.

Литература

1. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide // ESC Heart Failure. 2014. Vol. 1. P. 4–25. doi: 10.1002/ehf2.12005.
2. Ceia F., Fonseca C., Mota T. et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure Southwestern Europe: the EPICA study // Eur J Heart Fail. 2002. Vol. 4. P. 531–539.
3. Ohlmeier C., Mikolajczyk R., Frick J. et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons // Clin Res Cardiol. 2015. Vol. 104. P. 688–696. doi: 10.1007/s00392-015-0841-4.
4. Taichman D.B., Backus J., Baethge C. et al. Clinical Trial Data-A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors // N Engl J Med. 2016. Vol. 374(4). P. 384–386.
5. Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2015. 679 с. [Mazur N.A. Prakticheskaja kardiologija. M.: Medpraktika-M, 2015. 679 s. (in Russian)].
6. Ponikowski P. (председатель). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J. 2016. Vol. 37(27). P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20.
7. Yancy C.W., Januzzi J.L. Jr, Allen L.A. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction // J Am Coll Cardiol. 2017. 50735-1097(17)41641.
8. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure // N Engl J Med. 2014. Vol. 371. P. 993–1004.
9. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // N Engl J Med. 1997. Vol. 336(8). P. 525–533.
10. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al. For the SHIFT Investigator. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study // J Am Coll Cardiol. 2012. Vol. 59. P. 1938–1945.
11. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure // N Engl J Med. 2014. Vol. 371(12). P. 1091–1099.
12. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure // Journal of the American College of Cardiology. Vol. 62 (16). P. e147–e239.
13. Tice F.D., Binkley .PF., Cody R.J. et al. Hemodynamic effects of oral nicorandil in congestive heart failure // Am J Cardiol. 1990. Vol. 65(20). P. 1361–1367.
14. Zhao F., Chaugai S., Chen P. et al. Effect of nicorandil in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis // Cardiovasc Ther. 2014. Vol. 32(6). P. 283–296. doi: 10.1111/1755-5922.12097.
15. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А., Савичева С.В., Потанина М.В. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2016. № 17 (1). С. 3–9 [Rjabihin E.A., Mozhejko M.E., Krasil'nikova Ju.A., Savicheva S.V., Potanina M.V. Dopolnitel'nye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskoy bolezni serdca, oslozhnennoj hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju s nizkoj frakciej vybrosa levogo zheludochka // Serdechnaja nedostatochnost'. 2016. №17(1). S. 3–9 (in Russian)].
16. Yoshihisa A., Sato Y., Watanabe S. et al. Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure // BMC Cardiovascular Disorders. 2017. Vol. 17. P. 141–146.
17. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 57(7). P. 870–879. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.017. Epub 2011 Jan 6.