

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

---



**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ И  
ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ**

**ТАШКЕНТ - 2022**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ**

**УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Проректор по  
учебной работе**

**Ташкентской Медицинской Академии**

**Профессор Боймуратов Ш.А.**



**2022 год**

**Клинико-фармакологические подходы к выбору и  
применению лекарственных средств при хронической  
сердечной недостаточности**

**Учебно-методическое пособие**

**Для студентов магистратуры и клинической ординатуры медицинских ВУЗов**

**Ташкент 2022**

**Составители:**

- Л.Ж. Мусаева** – К.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фармакологии ТМА
- А.В. Якубов** – Д.м.н., профессор, заведующий кафедры клинической фармакологии ТМА
- П.С. Зуфаров** – Д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ТМА
- Д.С. Акбарова** – К.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ТМА
- Ш.А. Саидова** – К.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фармакологии ТМА
- Д.З. Абдусаматова** – К.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фармакологии ТМА

**Рецензенты:**

- Л.Т. Даминова** – д.м.н., профессор 2-кафедры предметов терапевтического направления ТашГосСИ
- Н.Б. Нуритдинова** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1

рассмотрено на заседании ЦМК ТМА, протокол № 1, от 28 сентября 2022 г.

утверждено на Ученом Совете ТМА, протокол № 3, от 28 октября 2022 г.

Ученый секретарь ТМА

Исмаилова Г.А.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BNP – brain natriuretic peptide

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АРНИ – антагонист рецепторов неприлизина

БАБ –  $\beta$ -адреноблокаторы

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

БМКК – блокатор медленных кальциевых каналов

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИМТ – индекс массы тела

КПНТ – кардио-пульмональное нагрузочное тестирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МКБ – международная классификация болезней

МНУП – мозговой натрийуретический пептид

МТХ 6 – 6 минутный тест ходьбы

ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

САС – симпатoadреналовая система

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса  
СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса  
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия  
СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции  
ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибриляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь сердца  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ШОКС – шкала оценки клинического состояния  
ЭхоКГ – эхокардиография

## Определение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом).

## Классификация

### По фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) - Рекомендации ESC 2021

ХСН	Фракция выброса (ФВ) ЛЖ
ХСН с низкой ФВ (СНнФВ)	(менее 40%)
ХСН с умеренно сниженной ФВ (СНусФВ)	(от 40% до 49%)
ХСН с сохраненной ФВ (СНсФВ)	(50% и более)

### По стадиям болезни (Стражеско-Василенко)

Стадия	Описание стадии заболевания
<b>I стадия</b>	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.
<b>IIА стадия</b>	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
<b>IIБ стадия</b>	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
<b>III стадия</b>	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов–10 мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.

## По функциональному классу (ФК) - (NYHA)

Функциональный Класс	Характеристики
<b>I ФК</b>	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
<b>II ФК</b>	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
<b>III ФК</b>	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
<b>IV ФК</b>	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

«Систолическая» сердечная недостаточность (СН) – СН, характеризующаяся выраженным снижением сократительной способности левого желудочка.

«Диастолическая» сердечная недостаточность – СН, в основе которой лежит нарушение функции расслабления ЛЖ.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Основные цели и задачи лечения пациентов с ХСН:

- устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.)
- снижение количества госпитализаций
- торможение и обратное развитие ремоделирования органов-мишеней
- улучшение качества жизни, улучшение прогноза
- снижение смертности

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций натрийуретических пептидов. Для любого пациента так же чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности, что, однако, не всегда сопровождается улучшением прогноза у пациентов с ХСН. Тем не менее, отличительной чертой современной эффективной фармакотерапии является достижение всех обозначенных целей лечения.

### **Тактика ведения пациентов с ХСН**

Применение основных классов препаратов в лечении ХСН основано на необходимости снижения гиперактивированных нейрогормонов РААС и САС. К нейро-гормональным модуляторам, влияющим на прогноз пациентов с ХСН относят ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы неприлизина/рецепторов к ангиотензину (АРНИ). Как было показано в большом количестве рандомизированных исследований, препараты этих групп улучшают не только клиническое течение заболевания, но и влияют на количество госпитализаций и улучшают выживаемость этой категории пациентов. Следовательно, при отсутствии противопоказаний, они рекомендуются всем пациентам с симптоматической СН (ФК II-IV) и сниженной ФВ ЛЖ < 40%.

На конгрессе Европейского Общества Кардиологов 2021 года (ESC-2021) были представлены новые клинические рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (СН).

**ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХСН СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ СЕРДЦА (СНнФВ <40% И СНусФВ 40–49%)** можно разделить на две основные категории соответственно степени доказанности:

**А. Основные препараты, применяемые у всех больных**

**Б. Препараты, применяемые в особых клинических ситуациях**

*Общие принципы лечения ХСН:*

**А. Основные средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые у всех больных**

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов 1 типа ангиотензина II (АРА) или ингибиторы неприлизина/рецепторов к ангиотензину (АРНИ).
2. Бета-адреноблокаторы (БАБ).
3. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).
4. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-типа (SGLT 2).

#### **ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ИАПФ)**

Этот класс лекарств, безусловно, относится к 1-й линии в лечении ХСН. Ингибиторы АПФ в максимально переносимых дозах применяются у всех больных ХСН I–IV ФК и с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния. Отказ от назначения иАПФ больным с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ не может считаться оправданным при уровне САД >85 мм рт.ст. и ведёт к повышению риска смерти больных с ХСН. Ингибиторы АПФ пока не доказали своей способности улучшать прогноз пациентов с СНпФВ. Тем не менее, в связи с улучшением функционального статуса пациентов и уменьшением риска вынужденных госпитализаций иАПФ показаны всем пациентам с СНпФВ.

В настоящее время иАПФ считают важной группой препаратов для лечения всех стадий ХСН, так как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеет основное значение в патогенезе

этого синдрома. Повышение концентрации ангиотензина II в крови и в тканях определяют повышение периферического сопротивления сосудов (постнагрузка), задержку натрия и увлечение ОЦК (преднагрузка), развитие интерстициального фиброза и в итоге прогрессирующее сердечной недостаточности.

Препараты группы иАПФ – смешанные вазодилататоры, снижающие давление наполнения ЛЖ и системное сосудистое сопротивление. Они, с одной стороны, тормозят РААС и симпатическую нервную систему, а с другой - положительно модифицируют гемодинамические нарушения при сердечной недостаточности. Снижая концентрацию ангиотензина II, альдостерона, катехоламинов и реабсорбцию натрия в почках, иАПФ уменьшают сосудистое сопротивление, улучшают систолическую и диастолическую функции желудочков, препятствуют развитию структурных изменений в миокарде, сосудах и в результате замедляют прогрессирование заболевания. Они препятствуют ремоделированию сердца, а в ряде случаев вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда. Увеличивая концентрацию брадикинина, они приводят к увеличению почечного кровотока, диуреза и натрийуреза.

### **Основные позиции по применению иАПФ в лечении ХСН:**

- Ингибиторы АПФ показаны всем больным ХСН со сниженной систолической функцией (ФВ <50%).
- ингибиторы АПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, прогноз больных ХСН, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т.е. позволяют решить все задачи при достижении цели, что означает успешное лечение ХСН.
- эти препараты эффективны от самых начальных стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации;
- чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;

- неназначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

В настоящее время, наибольшую степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» иАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения – эналаприл и каптоприл. Относительно небольшая продолжительность их действия, диктующая необходимость 2- или 3-кратного назначения, при ХСН, особенно протекающей с гипотонией, нельзя отнести к недостаткам. Также доказана лечебная эффективность и возможность профилактики ХСН при применении фозиноприла, периндоприла и лизиноприла.

**Таблица 1.** Дозировки иАПФ для лечения ХСН (в мг × кратность приема)

<b>Препарат</b>	<b>Стартовая доза</b>	<b>Терапевтическая доза</b>	<b>Максимальная доза</b>
Эналаприл	2,5 мг × 2	10 мг × 2	20 мг × 2
Каптоприл	6,25 мг × 3	25 мг × 3	50 мг × 3
Фозиноприл	5 мг × 1	10–20 мг × 1	20 мг × 1
Периндоприл	2,5 мг × 1	10 мг × 1	10 мг × 1
Лизиноприл	2,5 мг × 1	10 мг × 1	20 мг × 1
Рамиприл	2,5 мг × 2	5 мг × 2	5 мг × 2
Спирраприл	3 мг × 1	3 мг × 1	6 мг × 1
Трандолаприл	1 мг × 1	2 мг × 1	4 мг × 1
Хинаприл	5 мг × 1	10–20 мг × 1	40 мг × 1
Зофеноприл	7,5 мг × 1	15 мг × 1	30 мг × 1

### **Побочные эффекты иАПФ**

Сухой кашель – типичный побочный эффект всех иАПФ (20–30% леченных иАПФ больных), связанный с блокадой деградации брадикинина и минимально выраженный у фозиноприла. При развитии упорного кашля иАПФ должны быть заменены на АРА/АРНИ, которым не свойственно развитие этого осложнения.

Симптомная гипотония объясняется основными механизмами действия иАПФ, однако может затруднять начало терапии иАПФ. В небольшом

количестве случаев (3–4%) это может потребовать прекращения терапии иАПФ. Имеются сведения, что в наименьшей степени гипотония 1-й дозы развивается на фоне применения периндоприла. Следует помнить, что при развитии гипотонии на фоне лечения иАПФ дозу нужно уменьшить, а при остановке лечения сделать все возможное для более быстрого возврата к терапии иАПФ.

У больных с ХСН иАПФ могут ухудшать клубочковую фильтрацию и другие функции почек, причем частота этих побочных эффектов увеличивается при продолжительном приеме. Чаще всего это происходит на фоне скрытой патологии почек или у больных, получающих мочегонные и НПВС.

Клинически значимая гиперкалемия (более 5,5 ммол/л) наблюдается в основном у больных с патологией почек. Так, при почечной недостаточности ее частота колеблется от 5% до 50%.

В 0,1-0,5 % случаев на фоне лечения иАПФ развивается ангионевротический отек (отек Квинке), причем у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин. Риск развития ангионевротического отека повышен у больных с идиопатическом ангионевротическим отеком в анамнезе, но по видимому, не зависит от химической структуры иАПФ или дозы препарата.

В ряде случаев иАПФ могут вызвать цитопению (чаще лейкопению, реже тромбо и панцитопению). Механизм данной нежелательной лекарственной реакции связан с тем, что одним из субстратов для АПФ служит циркулирующий в крови пептид N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин, выполняющий функцию отрицательного регулятора гемопоэза. При блокаде фермента количество этого пептида в крови может увеличиваться.

При приеме иАПФ могут развиваться и такие неспецифические побочные эффекты, как головокружение, головная боль, утомляемость, слабость, диспепсические явления, (тошнота, диарея), нарушения вкусовых ощущений и кожные высыпания.

Прием иАПФ во II и III триместрах беременности приводит к развитию артериальной гипотензии, гипоплазии черепа, анурии, обратимой и необратимой почечной недостаточности, и смерти плода. Кроме того, возможны уменьшение количества околоплодной жидкости, развитие контрактур суставов, черепно-лицевых деформаций и гипоплазии легких.

## **АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ 1 ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II (АРА)**

Появление 2-го класса блокаторов РААС – селективных антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА) произошло уже после укрепления иАПФ на позициях основных средств лечения декомпенсации ХСН. Прием иАПФ не обеспечивает полного прекращения образования ангиотензина (АТ) II в органах и тканях больных людей из-за существования независимого от АПФ пути образования АТ II из АТ I. Он может происходить при помощи катепсина G, танина, тканевого активатора плазминогена, эндотелиальной пептидилдипептидазы, почечной карбоксипептидазы, химостатин-чувствительного АТ II-образующего фермента и химазы. Последний фермент представляет собой сериновую протеинкиназу сердца и способствует образованию до 80% миокардиального АТ II. Из-за этого у некоторых больных терапевтический эффект недостаточен, и в данном случае используют препараты АРА II, органичивающие его биологическое действие в тканях.

Использование АРА II пациентам с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  допустимо только в случае непереносимости иАПФ. Под «непереносимостью» иАПФ следует понимать: наличие индивидуальной непереносимости (аллергии), развитие ангионевротического отека, кашля. Нарушение функции почек, развитие гиперкалиемии и гипотонии при лечении иАПФ в понятие «непереносимость» не входит и может наблюдаться у пациентов с ХСН с одинаковой частотой как при применении иАПФ, так и АРА II. Вместе с тем, появление нового класса препаратов (АРНИ) еще дальше отодвигает АРА в списке препаратов, рекомендованных к назначению пациентам с ХСН. Ввиду того, что риск развития гиперкалиемии, ухудшения

функции почек и гипотонии превышают ожидаемую пользу, комбинированное применение АРА и иАПФ, БАБ не рекомендуется у пациентов, имеющих симптомы СН.

В настоящее время в мировой лечебной практике ХСН используют несколько синтетических непептидных селективных АТ-блокаторов – кандесартан, валсартан, лозартан.

Ангиотензин II - основной гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, играющий важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Основные эффекты ангиотензина заключаются в вазоконстрикции, стимуляции выработки альдостерона, регуляции водно-электролитного равновесия. Своё действие ангиотензин II реализует через рецепторы АТ1 (1 типа). Эти препараты (кандесартан, валсартан, лозартан) конкурентно блокируют рецепторы к ангиотензину II 1 типа. Механизм действия антагонистов рецепторов 1 типа ангиотензина при хронической сердечной недостаточности основан на его способности устранять отрицательные последствия хронической гиперактивации РААС и ее главного эффектора - ангиотензина II, а именно - вазоконстрикцию; задержку жидкости в организме; пролиферацию клеток, ведущую к ремоделированию органов-мишеней (сердце, почки, сосуды); стимуляцию избыточного синтеза гормонов, действующих синергично с РААС (катехоламинов, альдостерона, вазопрессина, эндотелина и др.). На фоне применения этих препаратов при хронической сердечной недостаточности уменьшается преднагрузка, снижается давление заклинивания в легочных капиллярах и диастолическое давление в легочной артерии, повышается сердечный выброс. Наряду с гемодинамическими эффектами, данные препараты за счет опосредованной блокады синтеза альдостерона уменьшает задержку натрия и воды в организме. Также установлено, что препараты не оказывают существенного влияния на концентрацию общего холестерина, мочевой кислоты, а также при

исследовании натошак - на концентрацию триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови.

Сведения о 3 наиболее эффективных АРА, применяемых сегодня для лечения и профилактики ХСН, представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Дозировки АРА для лечения ХСН (в мг x кратность приема)

<b>Препарат</b>	<b>Стартовая доза</b>	<b>Терапевтическая доза</b>	<b>Максимальная доза</b>
Кандесартан	4–8 мг/сут	16 мг × 1 р/д	32 мг/сут
Валсартан	40 мг × 2 р/сут	80 мг × 2 р/д	160 мг × 2 р/сут
Лозартан	50 мг/сут	100 мг × 1 р/д	150 мг/сут

АРА в максимально переносимых дозах применяются у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% для снижения комбинации риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН при непереносимости иАПФ. АРА не доказали способности улучшать прогноз больных с СНсФВ и с СНусФВ. Применение кандесартана у больных с СНсФВ и с СНусФВ может снизить частоту госпитализаций, а при непереносимости иАПФ у таких больных кандесартан может быть препаратом выбора.

### **Побочные эффекты**

Ортостатическая гипотензия, диспепсические явления, головные боли, головокружения, нейтропения, гиперкалемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Крайне редко препараты вызывают кашель, аллергические реакции, ангионевротический отек, крапивницу, вертиго.

### **ИНГИБИТОРЫ НЕПРИЛИЗИНА/РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ (АРНИ)**

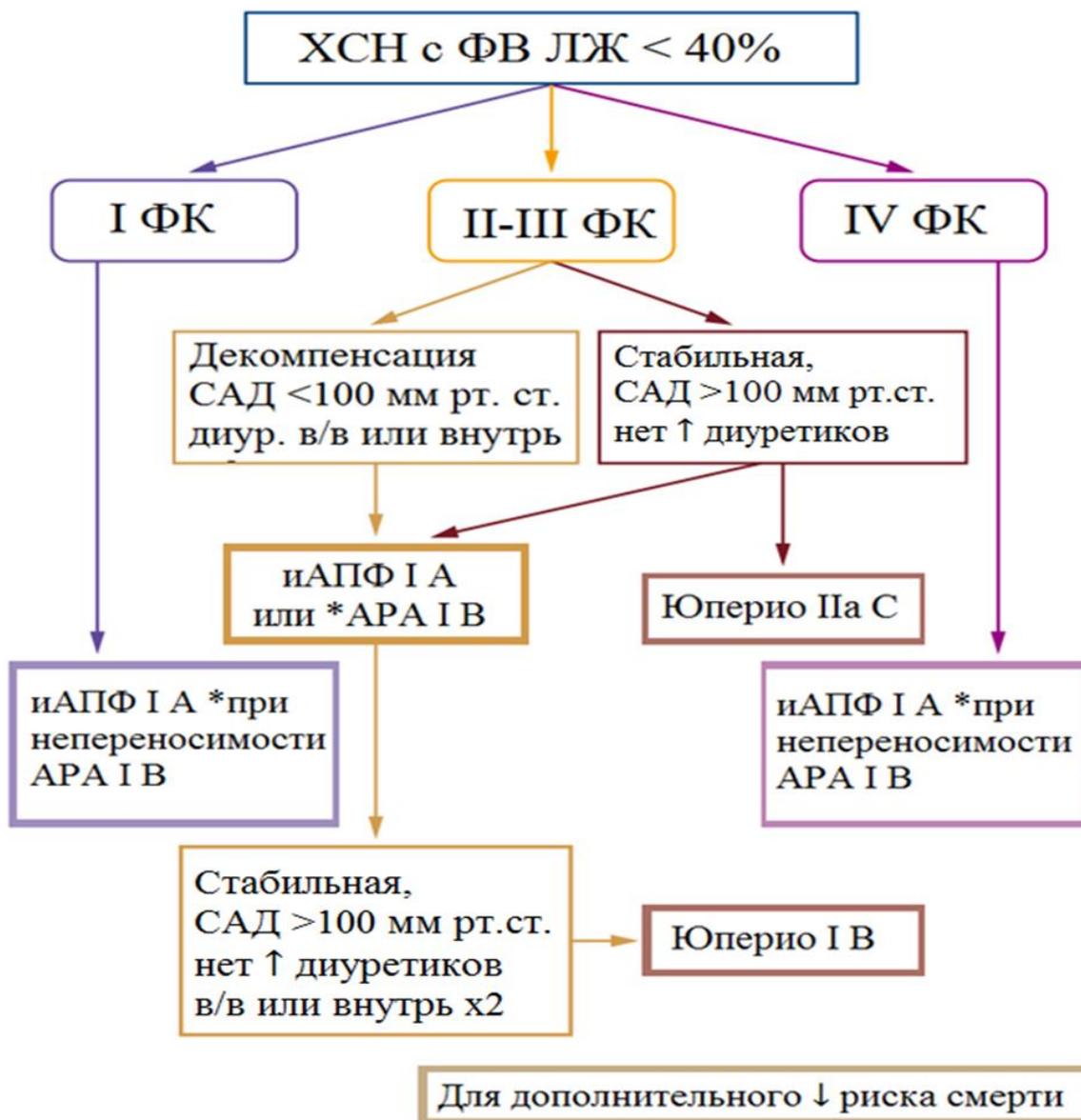
АРНИ - еще один класс терапевтических агентов, одновременно влияющий как на активность РААС, так и на активность системы натрийуретических пептидов. Основным смыслом применения этого класса нейрогормональных модуляторов заключается в восстановлении физиологического баланса нейрогормональных систем, нарушенного при ХСН. С одной стороны, используется блокада РААС (подобно иАПФ или

АРА), позволяющая блокировать чрезмерную вазоконстрикцию, задержку жидкости, активацию альдостерона и пролиферацию органов и ремоделирование. С другой стороны, за счет блокады фермента неприлизина активируются антипролиферативные, диуретические и вазодилатирующие эффекты натрийуретических пептидов. На сегодняшний день единственным представителем АРНИ является сакубитрил/валсартан, единый надмолекулярный комплекс, включающий АРА валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил (Юперио), который обеспечивает двойную нормализацию нейрогормонального баланса одновременно.

Рекомендуется стартовая доза при стабильной ХСН сакубитрила/валсартана 49/51 мг 2 раза в день, целевая доза – 97/103 мг 2 раза в день. При проведении терапии во время декомпенсации ХСН после стабилизации гемодинамики, а также у пациентов не получающих ранее терапию иАПФ или получавших ее в низких дозах начальная доза сакубитрила/валсартана должна быть 24/26 мг 2 раза в день. Перевод на сакубитрил/валсартан осуществляется не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы иАПФ. Необходимо учитывать риск развития гипотонии в начале лечения, особенно у пожилых пациентов старше 75 лет.

### **Побочные действия**

Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, головная боль и головокружение, диарея, тошнота, кашель, гиперкалиемия или гипокалиемия, нарушение функции почек, почечная недостаточность, вертиго, повышенная утомляемость, астения.



\* – кашель до 3%, ангионевротический отек < 1%

**Рис. 1. Алгоритм назначения блокаторов РААС**

### **БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ (БАБ)**

Рациональным обоснованием применения БАБ в лечении ХСН является блокада симпатoadреналовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз (высокую смертность) этих пациентов. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем, начиная со II стадии болезни или со II ФК, преобладающими становятся негативные дезадаптивные свойства катехоламинов. В связи с этим

применение БАБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV ФК. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная идея применения БАБ в лечении больных ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности.

В настоящее время доказано, что БАБ оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН – РААС, эндотелиновую систему и систему цитокинов. Таким образом, БАБ в лечении ХСН – это не только средства, блокирующие влияние катехоламинов на  $\beta$ -адренергические рецепторы (хотя это очень важно), но и комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты иАПФ.

Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции  $\beta_1$ -рецепторов, поэтому применение  $\beta_1$  селективных БАБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. Хотя имеются предположения, что использование БАБ с дополнительными свойствами, например,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\alpha_1$ -блокатора карведилола или высокоселективного БАБ небиволола, одновременно увеличивающего синтез оксида азота в эндотелиальных клетках, может быть более эффективным за счет дополнительных вазодилатирующих свойств.

**К положительным свойствам БАБ при ХСН относится способность:**

- уменьшать дисфункцию и смерть кардиомиоцитов как путем некроза, так и апоптоза;
- уменьшать число гибернированных (находящихся в «спячке») кардиомиоцитов;
- при длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики;
- повышать плотность и аффинность  $\beta$ -адренорецепторов, которые резко снижены у больных ХСН;

- уменьшать гипертрофию миокарда;
- снижать ЧСС, что является «зеркалом» успешного применения БАБ у больных ХСН. Уменьшение ЧСС минимум на 15% от исходной величины характеризует правильное лечение БАБ больных ХСН;
- уменьшать степень ишемии миокарда в покое и особенно при физической активности;
- несколько уменьшать частоту желудочковых аритмий;
- оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти.

Наряду с улучшением прогноза, БАБ уменьшают степень ремоделирования сердца, то есть оказывают кардиопротективное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и снижать число госпитализаций.

Главным же негативным свойством в течение многих лет, препятствующим включению БАБ в число основных препаратов для лечения ХСН, считался их отрицательный инотропный эффект, который, по мнению многих кардиологов и терапевтов, был способен стимулировать усугубление проявлений ХСН. В настоящее время доказана некая двухфазность влияния БАБ на центральную гемодинамику у больных ХСН. Действительно, в первые 2 недели лечения этими препаратами сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения собственно сократимости, так и в результате снижения ЧСС), а клинические проявления ХСН даже несколько нарастать. Но затем в результате уменьшения тахикардии и потребления миокардом кислорода гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс начинает расти. Причем некоторые (напр. карведилол) при длительном применении позволяют добиваться более высокого роста ФВ, чем положительные инотропные агенты (в частности, сердечные гликозиды).

Сегодня БАБ наряду с иАПФ (или АРНИ) являются главными средствами лечения больных ХСН со сниженной систолической функцией сердца. Дополняя положительные эффекты иАПФ, БАБ оказывают гораздо

более выраженное влияние на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и ФВ ЛЖ. БАБ так же обладают антиишемическим эффектом, более эффективны в снижении риска внезапной смерти, и их применение приводит к быстрому снижению смертности пациентов ХСН по любой причине. Их способность замедлять прогрессирование болезни, уменьшать число госпитализаций и улучшать прогноз декомпенсированных больных не вызывает сомнений. Хотя основные исследования с БАБ проводились у пациентов с СНнФВ, есть все основания полагать, что их положительное влияние на прогноз и риск обострения ХСН наблюдается и в группе пациентов с СНусФВ.

Лекарственные препараты группы БАБ должны применяться у всех больных ХСН II–IV ФК по NYHA, не имеющих противопоказаний (обычных для этой группы лекарств). БАБ применяются у всех больных ХСН II–IV ФК с СНнФВ (ФВ ЛЖ <40%) для снижения риска смерти и повторных госпитализаций вместе с иАПФ (АРА) и АМКР.

Лечение БАБ при ХСН должно начинаться осторожно, начиная с  $\frac{1}{8}$  терапевтической дозы, которая показана в табл. 3 как стартовая.

**Таблица 3.** Дозировки БАБ для лечения ХСН (в мг × кратность приема)

<b>Препарат</b>	<b>Стартовая доза</b>	<b>Терапевтическая доза</b>	<b>Максимальная доза</b>
Бисопролол	1,25 мг × 1	10 мг × 1	10 мг × 1
Метопролола сукцинат	12,5 мг × 1	100 мг × 1	200 мг × 1
Карведилол	3,125 мг × 2	25 мг × 2	25 мг × 2*
Небиволол	1,25 мг × 1	10 мг × 1	10 мг × 1

Примечание: \* – у пациентов, вес которых > 85 кг, максимальная доза – 50 мг × 2

Дозы увеличиваются медленно (не чаще 1 раза в 2 недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной как терапевтическая. Как и в случае с иАПФ, необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная

дозировка БАБ, которая определяется снижением ЧСС до уровня  $<70$  уд /мин. Только снижение ЧСС (а не доза БАБ и не исходная ЧСС) определяет эффективность лечения. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижения риска смерти больных ХСН.

Таким образом, БАБ применяются у всех больных СНнФВ и СНусФВ II– IV ФК для снижения риска смерти и повторных госпитализаций и вместе с иАПФ (АРА) или АРНИ и АМКР. иАПФ и БАБ в силу своего механизма действия дополняют эффекты друг друга, и терапия этими группами лекарственных препаратов должна начинаться как можно раньше у пациентов ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. Дополняя положительные эффекты иАПФ, БАБ оказывают гораздо более выраженное влияние на ремоделирование ЛЖ и ФВ ЛЖ. БАБ так же обладают антиишемическим эффектом, более эффективны в снижении риска внезапной смерти, и их применение приводит к быстрому снижению смертности пациентов ХСН по любой причине.

Как и иАПФ, БАБ рекомендуются пациентам после перенесенного ИМ и наличием систолической дисфункции ЛЖ для снижения риска смерти и профилактики развития симптомов СН.

### **Побочные эффекты БАБ**

Синдром «отмены», головокружение, головная боль, астения, брадикардия, нарушение AV проводимости, артериальная гипотензия, онемение и неподвижность в конечностях, бронхоспазм, тошнота, рвота, диарея, запор, нарушение потенции, повышение уровня триглицеридов, гипергликемия, гипогликемия, повышение активности печеночных ферментов в плазме крови.

### **АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (АМКР)**

Негативная роль вторичного альдостеронизма при ХСН известна давно. Альдостерон образуется в клубочковой зоне коры надпочечников и является единственным поступающим в кровь минералокортикоидом человека. При ХСН увеличение секреции альдостерона, является ответом на активацию

РААС и повышение синтеза ангиотензина II. Гиперальдостеронемия у больных с ХСН связана, не только с повышенной секрецией альдостерона, но и с уменьшением его инактивации в печени.

Регуляция синтеза и секреции альдостерона осуществляется преимущественно ангиотензином-II, что дало основание считать альдостерон частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обеспечивающей регуляцию водно-солевого обмена и гемодинамики. Основные физиологические эффекты альдостерона заключаются в поддержании водно-солевого обмена между внешней и внутренней средой организма. Одними из главных органов-мишеней гормона являются почки, где альдостерон вызывает усиленную реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в дистальных канальцах с его задержкой в организме и повышении экскреции  $\text{K}^+$  с мочой. Под влиянием альдостерона происходит задержка в организме хлоридов и воды, усиленное выделение  $\text{H}^+$  и аммония, увеличивается объем циркулирующей крови, формируется сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза. Действуя на клетки сосудов и тканей, гормон способствует транспорту  $\text{Na}^+$  и воды во внутриклеточное пространство. Конечным результатом действия минералокортикоидов является увеличение объёма циркулирующей крови и повышение системного артериального давления. В патологических случаях гиперальдостеронизма это приводит к развитию отёков, гипернатриемии, гипокалиемии, гиперволемии, артериальной гипертензии и иногда застойной сердечной недостаточности.

Поэтому с середины 60-х годов XX века на протяжении почти 50 лет спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН как калийсберегающий диуретик. Показанием к такому использованию препарата является наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками, которые могут провоцировать избыточную потерю калия. Именно в качестве надежного партнера тиазидных и петлевых диуретиков следует рассматривать назначение спиронолактона в период

достижения компенсации (особенно у пациентов с ХСН II-IV ФК). В этих случаях применение спиронолактона абсолютно необходимо и можно не бояться сочетания его высоких доз с иАПФ (АРА) или АРНИ, если параллельно правильно используются активные диуретики и достигается положительный диурез.

Критериями эффективности применения спиронолактона в комплексном лечении упорного отеочного синдрома являются:

- увеличение диуреза в пределах 20–25% (это хотя и немного, но особенно важно при упорных рефрактерных отеках);
- уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта;
- стабильная концентрация калия и магния в плазме (отсутствие снижения), несмотря на достижение положительного диуреза.

После появления в практике иАПФ, которые в начальном периоде лечения снижают синтез альдостерона в организме, появились рекомендации о нежелательном сочетании иАПФ и спиронолактона при лечении ХСН, так как это могло быть чревато развитием гиперкалиемии и ухудшением функции почек. Однако выяснилось, что ни иАПФ, ни АРА, ни БАБ, ни сочетание иАПФ с БАБ, ни даже тройная комбинация иАПФ + АРА + БАБ не могут в течение длительного времени блокировать синтез альдостерона. Поэтому сегодня рекомендуется сочетание небольших доз АМКР и терапевтических доз иАПФ (АРА) или АРНИ при длительном лечении ХСН с тщательным контролем уровня калия и функции почек (СКФ и уровень креатинина), на начальном этапе лечения не реже 1 раза в месяц.

Первое крупное исследование EPRESUS продемонстрировало, что применение АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут у больных, перенесших ОИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) и в 90% симптомы ХСН, позволяет снизить риск общей смертности на 15% и внезапной смерти на 21%. Причем достоверное положительное влияние эплеренона на риск общей и внезапной смерти регистрируется уже к 30-му дню терапии. Наибольший

эффект терапии отмечался в группе лечения пациентов с ФВ ЛЖ <30% и симптомами ХСН. При этом отмечена высокая безопасность лечения.

Сведения о наиболее эффективных АМКР, применяемых сегодня для лечения и профилактики ХСН, представлены в табл. 4.

**Таблица 4.** Дозировки АМКР для лечения ХСН (в мг × кратность приема)

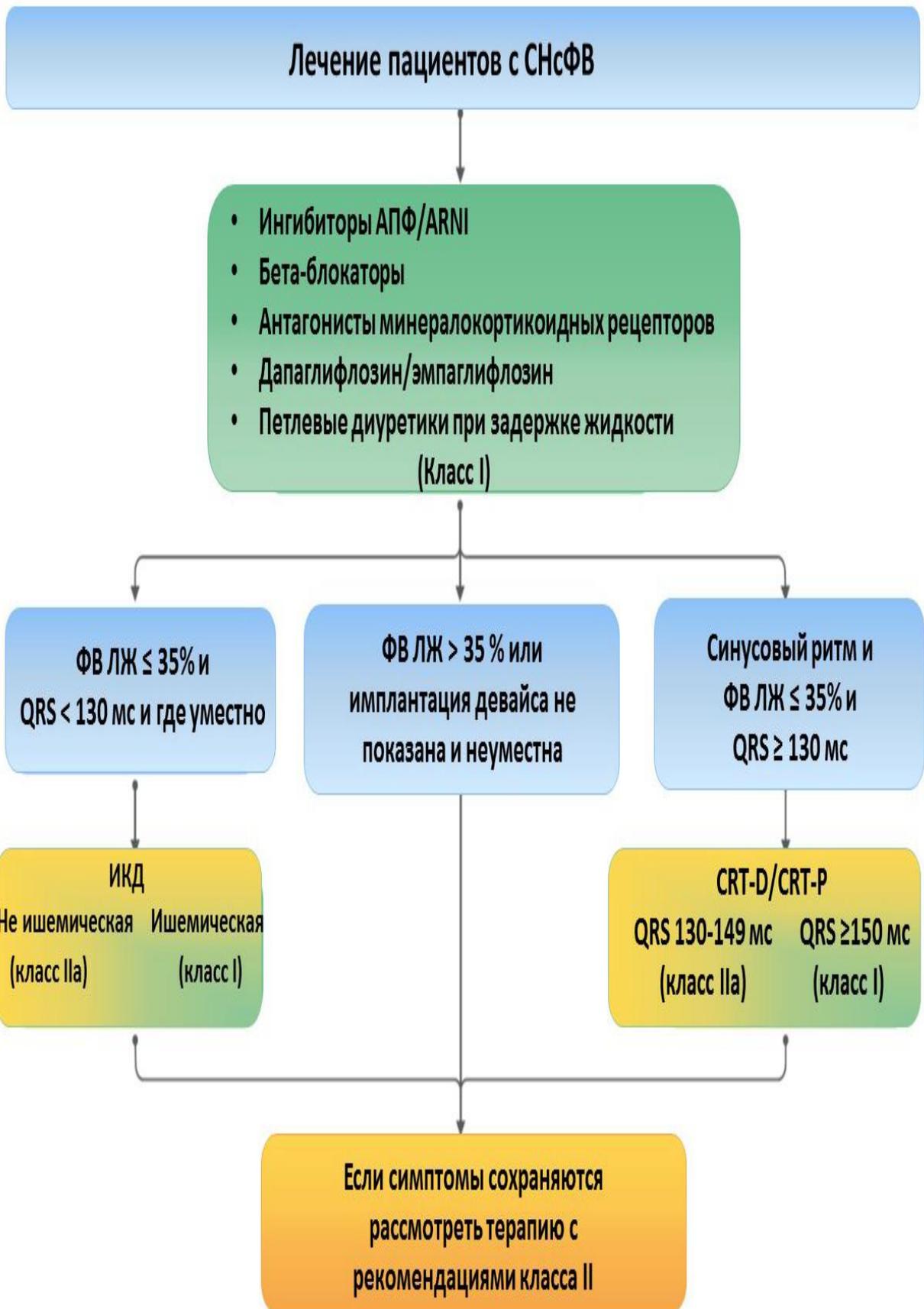
<b>Препарат</b>	<b>Стартовая доза</b>	<b>Терапевтическая доза</b>	<b>Максимальная доза</b>
Спиронолактон	25 мг/сут.	50 мг/сут	50 мг/сут
Эплеренон	25 мг/сут.	25-50 мг/сут	25-50 мг/сут

Таким образом, показанием к применению спиронолактона остается выраженная ХСН II-IV ФК и случаи острой декомпенсации кровообращения, когда препарат применяется в высоких дозах. При ХСН, начиная со II ФК, и у больных, перенесших ОИМ, при дисфункции ЛЖ показано применение высокоселективного АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут. Проведенные исследования подтвердили способность АМКР к снижению риска заболеваемости и смертности не только у больных СНнФВ, но и при СНусФВ и риска повторных госпитализаций даже у пациентов с СНсФВ.

Важными свойствами АМКР является способность уменьшать выраженность фиброза миокарда, что сопровождается блокадой ремоделирования сердца (уменьшение объемов сердца и уровней МНУП) и ростом ФВ ЛЖ. Подобные эффекты позволяют проявляться антиаритмическим свойствам АМКР.

### **Побочные эффекты**

Сонливость, головокружение, заторможенность, атаксия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластоз, гиперкалиемия, диспепсические явления, мышечные спазмы, снижение потенции, гинекомастия, нарушение менструального цикла, аллергические реакции.



**Рис. 2. Лечение пациентов с СНсФВ.**

## **Новый класс препаратов для лечения пациентов с ХСНнФВ - ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2- ТИПА (SGLT 2)**

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) впервые введены в основную группу препаратов и рекомендованы для всех пациентов с ХСНнФВ, которые получают терапию иАПФ/АРНИ, БАБ и АМКР, несмотря на наличие или отсутствие сахарного диабета. Препараты этой группы благоприятно влияют на работу сердечно-сосудистой системы и почек, уменьшают нагрузку на эти органы, снижают риск госпитализаций по причине сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти, уменьшают выраженность симптомов ХСН, улучшают качество жизни. Главным фармакодинамическим эффектом препаратов этой группы является увеличение глюкозурии. Данная группа препаратов ингибируя SGLT2 вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу. Таким образом, препараты увеличивают доставку натрия к дистальным канальцам, что усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. Это в сочетании с осмотическим диурезом приводит к уменьшению перегрузки объемом, снижению артериального давления и уменьшению преднагрузки и постнагрузки, что может оказывать благоприятное влияние на ремоделирование сердца и сохранять функцию почек. Прием препаратов SGLT 2 вызывает увеличение экскреции глюкозы у больных СД2 и у лиц без нарушений углеводного обмена, также наблюдается уменьшение гликемии натощак и среднего уровня глюкозы крови без изменения уровня инсулина и С-пептида натощак.

### **Побочные эффекты**

Гипогликемия, учащенное мочеиспускание, урогенитальная инфекция, зуд, жажда, запор, повышенное потоотделение.

**Таблица 5.** Основные лекарственные средства, улучшающие прогноз больных с СНФВ (и СНусФВ)

<b>Препарат</b>	<b>Показание</b>	<b>Класс</b>	<b>Доказанность</b>
<b>иАПФ</b>	Применяются у всех больных ХСН I–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния; при II–IV ФК вместе с БАБ и АМКР	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>АРА</b>	Применяются у больных ХСН I–IV ФК для снижения риска суммы смертей + госпитализаций из-за ХСН при непереносимости иАПФ	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>АРНИ</b>	У больных ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, не требующих назначения в/в или удвоения дозы пероральных диуретиков, и с САД >100 мм рт. ст. при переносимости иАПФ (или АРА) рекомендуется перевод на АРНИ для дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>БАБ</b>	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и вместе с иАПФ (АРА) и АМКР	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>Ивабрадин</b>	Применяется у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска суммы смертей + госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом ЧСС >70 уд/мин при непереносимости БАБ	<b>IIa</b>	<b>C</b>
<b>АМКР</b>	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с иАПФ (АРА) и БАБ	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>иАПФ (АРА) + АРНИ</b>	Комбинация двух блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (исключая АМКР) не рекомендуется к применению в лечении ХСН в связи с существенным ростом побочных эффектов, включающих симптомную гипотонию и ухудшение функции почек	<b>III</b>	<b>A</b>

### **III. Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые в определенных клинических ситуациях**

#### **ДИУРЕТИЧЕСКИЕ (МОЧЕГОННЫЕ) СРЕДСТВА**

В отличие от остальных средств терапии эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН в длительных исследованиях не изучался. Тем не менее, применение мочегонных препаратов устраняет симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ. Диуретики рекомендуются для улучшения симптомов СН и повышения физической активности у пациентов с признаками задержки жидкости. Задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома являются типичным и наиболее известным проявлением ХСН, начиная со II ФК. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных ХСН. Однако необходимо помнить, что в развитии отечного синдрома задействованы сложные нейрогормональные механизмы и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и «рикошетную» задержку жидкости. То, что характеризуется как отеки и одышка, представляет собой накопление жидкости во внеклеточном пространстве.

Серьезные плацебо-контролируемые исследования по применению диуретиков практически не проводились (за исключением АМКР), поэтому все положения основываются на мнении экспертов. Формально это соответствует степени доказанности С, хотя, учитывая громадный практический опыт по лечению мочегонными, обоснованность их применения у всех больных ХСН, имеющих гипергидратацию, не вызывает сомнений.

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

- диуретики применяются для устранения отечного синдрома и уменьшения клинической симптоматики у больных ХСН;

- при правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций, что соответствует достижению двух из 6 основных целей при лечении ХСН:

Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноз больных. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3–4–5–7 дней) может быть даже негативным.

Торасемид – самый эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем. Стартовая доза препарата 2,5–5 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 (длительность эффекта до 18 часов), имеет лучшую и предсказуемую всасываемость по сравнению с фуросемидом (90% против 50%), причем его биодоступность не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида. При почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется (т.к. он метаболизируется в печени на 80%). Но главным положительным отличием торасемида от других петлевых диуретиков являются его дополнительные эффекты, в частности, связанные с одновременной блокадой локальных РААС и САС. Доказан дозозависимый блокирующий эффект торасемида на стимулируемый ангиотензином II вход кальция в клетки.

Таким образом, торасемид – первый диуретик, способный не только влиять на симптоматику больных ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце. В недавних российских исследованиях была подтверждена способность торасемида влиять на ремоделирование ЛЖ и нормализовать соотношение маркеров синтеза/распада коллагена. Кроме того, применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии: усиливается собственно мочегонное действие и блокируются побочные

эффекты (электролитные нарушения и активация РААС). Длительный плавный диурез торасемида (14–18 часов в сравнении с 4–5 часами для фуросемида) позволяет пациенту быть мобильным, что существенно увеличивает приверженность к лечению.

Лечение мочегонными средствами начинается лишь при клинических или инструментальных признаках застоя (II А стадия, II ФК по классификации NYHA).

**Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН):**

I ФК – не лечить мочегонными (0 препаратов);

II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5–5 мг) (1 препарат);

II ФК (с признаками застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата);

III (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + АМКР (25–50 мг/сут) + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели) (3 препарата);

III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата);

IV ФК – петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид дважды в сутки или в/в капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/воздействий).

Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонные препараты), в последующем подбирая дозу по принципу *quantum satis*.

**Таблица 6.** Показания, дозировки и продолжительность действия диуретиков при лечении больных ХСН

Препараты	Показания	Стартовая доза	Максимальная доза	Длительность действия
Гидрохлортиазид	II–III ФК (СКФ>30 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут	6–12 часов
Индапамид СР	II ФК (СКФ>30 мл/мин)	1,5 мг × 1	4,5 мг/сут	36 часов
Хлорталидон	II ФК (СКФ>30 мл/мин)	12,5 мг × 1	100 мг/сут	24–72 часа
Фуросемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	20 мг × 1–2	600 мг/сут	6–8 часов
Буметанид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	0,5 мг × 1–2	10 мг/сут	4–6 часов
Этакриновая к-та	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут	6–8 часов
Торасемид*	I–II ФК	2,5 мг × 1	5 мг × 1	14–18 часов
Торасемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	10 мг × 1	200 мг/сут	14–18 часов
Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ сна, устойчивость к активным диуретикам (алкалоз)	250 мг × 1–3–4 дня С перерывами 10–14 дней*	750 мг/сут	12 часов
Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 мг × 2	300 мг/сут	до 72 часов
Триамтерен***	Гипокалиемия	50 мг × 2	200 мг/сут	8–10 часов

Примечание:

\* – при выраженном апноэ сна ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 час до сна; \*\* – имеется в виду применение спиронолактона при обострении

ХСН вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика; \*\*\* – применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне активных диуретиков при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона.

### **Побочные эффекты диуретиков**

Ингибиторы карбоангидразы: парестезии лица, головокружение, диспепсии, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гиперурикемия, лекарственная лихорадка, кожная сыпь, угнетение костного мозга, почечные колики с образованием камней (редко).

Тиазидные и тиазидоподобные: диспепсические явления, гипокалиемия, гиперурикемия, гипергликемия, нарушение метаболизма глюкозы, кожная сыпь, фотосенсибилизация, парестезии, слабость, повышенная утомляемость, тромбоцитопеническая пурпура, желтуха, панкреатит, некротическая васкулиты (редко).

Петлевые: гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипергликемия, увеличение уровня холестерина. гипохлоремический алкалоз, диспепсические явления, кожная сыпь, острая гиповолемия (при внутривенном введении), ототоксичность (при внутривенном введении или высокие дозы).

Прямые антагонисты альдостерона: гиперкалиемия, тошнота, рвота, диарея, гастрит, язва желудка, гинекомастия, гирсутизм, нарушение менструальной функции (спиронолактон).

Непрямые антагонисты альдостерона: гиперкалиемия, тошнота, рвота, головная боль, мегалобластная анемия и интерстициальный нефрит.

### **БЛОКАТОР IF-ТОКОВ СИНУСОВОГО УЗЛА – ИВАБРАДИН**

Ивабрадин – селективный блокатор f-каналов (if-токов) в клетках синусового узла, урежающий ЧСС без других гемодинамических эффектов. Ивабрадин сохраняет сократимость миокарда (не влияет на инотропную функцию сердца) и диастолическую функцию, и при этом не оказывает

никакого влияния на электрофизиологические параметры и метаболизм углеводов и жиров. Важно, что ивабрадин не снижает артериальное давление (АД) и не изменяет периферическое сопротивление сосудов. Препарат действует только у пациентов с синусовым ритмом. Показано, что у пациентов с синусовым ритмом, ФВ  $\leq 35\%$ , симптомами ХСН II-IV ФК и уровнем ЧСС  $\geq 70$  в 1 мин., несмотря на терапию рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами БАБ, иАПФ/БРА и АМКР, присоединение к лечению ивабрадина снижает количество госпитализаций и смертность из-за ХСН. Кроме этого, в случае непереносимости БАБ, у этой же категории пациентов применение ивабрадина к стандартной терапии уменьшает риск госпитализаций по причине ХСН.

Среднее снижение риска смерти больных ХСН, находящихся на синусовом ритме, в расчете на каждые 10 ударов снижения ЧСС на фоне терапии ивабрадином составляет 29%, что сравнимо с эффектами БАБ. Это позволяет считать снижение ЧСС универсальным механизмом улучшения прогноза пациентов с ХСН.

Рекомендованная начальная доза ивабрадина составляет 5 мг х 2 раза в сутки, с последующим увеличением через 2 недели до 7,5 мг х 2 раза в сутки. У пожилых пациентов возможна коррекция дозы ивабрадина в сторону ее уменьшения.

### **Побочные эффекты**

Эозинофилия, гиперурекемия, головная боль, головокружение, обморок, диплопия, нарушения зрения, вертиго, брадикардия, АВ-блокада, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, наджелудочковая экстрасистолия, синдром слабости синусового узла, артериальная гипотензия, диспноэ, тошнота, запор, диарея, боль в абдоминальной области, ангионевротический отек, сыпь, эритема, зуд, крапивница, астения, усталость, недомогание, повышение уровня креатинина в плазме крови, удлинение интервала Q–T на ЭКГ.

## **Сердечные гликозиды**

На сегодняшний день применение сердечных гликозидов у пациентов с ХСН ограничено. В настоящее время в клинической практике в подавляющем большинстве случаев используется дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и доказанной клинической эффективностью. Применение других гликозидов для длительного лечения больных ХСН не имеет оснований. Назначение дигоксина пациентам с ХСН не улучшает их прогноз, но снижает количество госпитализаций из-за ХСН, улучшает симптомы ХСН и качество жизни.

Сердечные гликозиды используются для лечения ХСН в течение более двух столетий. Гликозиды имеют 3 основных механизма действия – положительный инотропный, отрицательный хронотропный (имеющий разную физиологическую основу при фибрилляции предсердий и синусовом ритме) и нейромодуляторный эффекты. Хотя это хорошо и давно известный факт, однако повсеместно практикующие врачи считают главным именно положительное инотропное действие гликозидов. Мощное положительное инотропное действие гликозидов проявляется при их применении в высоких дозах (для дигоксина более 0,375 мг/сут). Однако использование высоких (более 0,375 мг) доз дигоксина чревато развитием интоксикации и является предвестником негативного влияния на прогноз больных ХСН. Поэтому дигоксин у больных ХСН всегда должен применяться в малых дозах: до 0,25 мг/сут (для больных с массой тела более 85 кг – максимум до 0,375 мг/сут, а при массе тела менее 60 кг – до 0,125 мг/сут). В таких дозировках он действует преимущественно как нейрогормональный модулятор, оказывает слабое положительное инотропное действие и не стимулирует развитие нарушений сердечного ритма.

При явлениях почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина и при СКФ менее 60 мл/мин. У пожилых больных суточные дозы дигоксина

должны быть снижены до 0,0625–0,125 мг ( $\frac{1}{4}$  –  $\frac{1}{2}$  таблетки). Предпочтительным во всех случаях является сочетание сердечных гликозидов с БАБ, при котором лучше контролируется ЧСС, снижается риск опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца и уменьшается опасность обострения коронарной недостаточности.

Таким образом, при ХСН с ФВ ЛЖ <40% и синусовым ритмом применение дигоксина ДОЛЖНО быть рассмотрено при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций.

### **Побочные эффекты сердечных гликозидов**

Диспепсические явления: боль в эпигастральной области, анорексия, тошнота, рвота; нарушения функций сердца: брадикардия, АВ блокада, синоатриальная блокада, желудочковая экстрасистолия или тахикардия; нарушения зрения: выпадение полей зрения, фотофобия, нарушение цветового восприятия (ксантопсия), движущиеся точки; неврологические симптомы: головная боль, головокружение, утомляемость, беспокойство, бессонница, апатия, невриты, радикулиты; другие симптомы: тромбоцитопеническая пурпура, носовые кровотечения, петехии; эндокринологические нарушения: гинекомастия у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин.

### **Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот**

Одним из наиболее дискутируемых вопросов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний является применение полиненасыщенных жирных кислот. Доказательная база применения препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) при ХСН не значительна. Небольшой дополнительный эффект ПНЖК был показан в отношении снижения риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистой причине пациентов ХСН II-IV ФК, ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , находящихся на стандартной терапии БАБ, иАПФ/БРА, АМКР и диуретиками в исследовании GISSI-HF.

Назначение подготовленных эфиров омега-3 ПНЖК в дозе 1 г/сут должно быть рассмотрено у больных ХСН II-IV ФК с СНнФВ и СНусФВ для снижения риска смерти (в том числе внезапной) и повторных госпитализаций в дополнение к основным средствам лечения ХСН.

### **Побочные эффекты**

Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Редко - повышенная чувствительность, головокружение, головная боль, гипергликемия, подагра, увеличение активности трансаминаз АЛТ и АСТ, кожная сыпь, кожный зуд.

### **Антикоагулянты в лечении больных ХСН**

Учитывая, что ХСН – это состояние, при котором возрастает риск тромбоемболий и инсультов, важную роль в терапии этого синдрома играют антикоагулянты. Причем, по мнению ряда исследователей, само наличие ХСН из-за стаза в полостях сердца, наблюдаемого при дилатации ЛЖ, является фактором, способствующим развитию как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза, как источника будущих тромбоемболий. До 40% больных с выраженной ХСН имеют признаки тромбоза глубоких вен, и у 5,5% пациентов тромбоемболии легочной артерии осложняют течение декомпенсации, причем чем тяжелее ХСН и ниже ФВ, тем более вероятно появление тромбозов и эмболий. Дополнительными факторами являются дегидратационная терапия (чем обильнее диурез, тем хуже) и нахождение больного на постельном режиме (например, при декомпенсации).

Поэтому коррекция агрегации, свертываемости и реологических свойств крови – является актуальной задачей терапии данной категории больных.

Доказано, что для предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН, находящихся на постельном режиме, эффективным может быть лечение низкомолекулярными гепаринами НМГ (эноксапарином) по 40 мг/сут в

течение 2 недель. При этом риск тромбозов и эмболий снижается на 60% в течение 4-месячного наблюдения. Аналогичные сведения имеются и для дальтепарина, хотя процент снижения осложнений значительно ниже.

Таким образом, при наличии венозного тромбоза, высоком риске его развития и декомпенсации, требующей постельного режима в течение не менее 3 суток, больные ХСН с ФВ ЛЖ <35% должны получать лечение НМГ в течение 1–2 недель.

Пациентов с венозными тромбозами в дальнейшем рекомендуется переводить на терапию варфарином на срок до трех месяцев, а при повторных венозных тромбозах неограниченно долго.

При высокой эффективности длительного использования варфарина для лечения венозных тромбозов, риск кровотечений возрастал до 7 раз. Использование вместо варфарина дабигатрана после недельной терапии НМГ позволило достичь сравнимой эффективности при меньшем риске кровотечений.

В качестве альтернативы комбинации НМГ с последующим переводом на варфарин была использована тактика терапии одним препаратом (блокаторами Ха фактора ривароксабаном или апиксабаном). Достигнутая сравнимая клиническая эффективность при существенном снижении риска кровотечений сделала эту схему с использованием одного орального антикоагулянта предпочтительной в терапии венозных тромбозов, что привело к изменениям в рекомендациях.

В качестве альтернативы комбинации в/в НМГ и варфарин (или дабигатрана) рекомендуется лечение ривароксабаном 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель с переводом на 20 мг 1 раз в сутки до 3 месяцев у больных ХСН II–IV ФК, с систолической дисфункцией при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций.

В качестве альтернативы комбинации в/в НМГ и варфарин рекомендуется лечение апиксабаном 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с

переводом на 5 мг 2 раза в сутки до 3 месяцев у больных ХСН II-IV ФК, и систолической дисфункцией при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций и кровотечений. Причем снижение поддерживающих доз ривароксабана до 10 мг в сутки или апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки при длительном (более трех месяцев) лечении больных с венозными тромбозами сохраняло свою эффективность при уменьшении риска кровотечений.

### **Оральные антикоагулянты для предотвращения риска тромбоэмболий**

Вопрос о применении оральных антикоагулянтов (ОАКГ) при ХСН можно разделить на две неравные по значимости темы в связи с характером основного ритма сердца. Подробные показания к назначению ОАКГ в разных клинических ситуациях представлены в таблице 7. При синусовом ритме какие-либо серьезные проспективные исследования не проводились, и все имеющиеся сведения касаются только варфарина.

При наличии доказанных тромбов в полостях сердца (около 20% пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <40%, из них до 40% имели тромбы в полости левого предсердия) показано применение варфарина, особенно при наличии постинфарктного кардиосклероза и аневризмы ЛЖ.

У больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ и синусовым ритмом без признаков наличия тромбов в полости сердца применение варфарина не показано, так как при отсутствии влияния на заболеваемость и смертность может возрастать риск кровотечений. (табл 7).

**Таблица 7.** Применение оральных антикоагулянтов при ХСН с синусовым ритмом

<b>Препарат</b>	<b>Показание</b>	<b>Класс</b>	<b>Доказанность</b>
<b>Варфарин при МНО 2–3</b>	Применение должно быть рассмотрено у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ	<b>IIA</b>	<b>C</b>

	<40% при синусовом ритме и наличии внутрисердечного тромба для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций		
<b>Варфарин при МНО 2–3</b>	Может применяться у больных с синусовым ритмом моложе 60 лет для предотвращения риска инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений без увеличения риска кровотечений	<b>IIВ</b>	<b>С</b>
<b>ОАКГ</b>	Не должны применяться у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при синусовом ритме без признаков внутрисердечного тромба, так как не снижают риск тромбоэмболий при увеличении риска кровотечений	<b>III</b>	<b>В</b>

Единственное исследование в этой области WARCEF не выявило преимущества варфарина перед аспирином в снижении риска смерти больных ХСН с синусовым ритмом. Хотя применение варфарина и сопровождалось достоверным снижением риска инсультов на 48%, это достигалось ценой достоверного прироста риска кровотечений. Однако дополнительный анализ выявил существенные различия в эффективности варфарина в зависимости от возраста. Так, у больных ХСН с синусовым ритмом моложе 60 лет варфарин в сравнении с аспирином достоверно на 37% снижал риск первичной точки (смерть или инсульт) и на 35% риск смерти при недостоверном росте риска кровотечений. Исходя из этого варфарин может быть назначен больным ХСН с синусовым ритмом, моложе 60 лет даже при отсутствии внутрисердечного тромбоза.

При фибрилляции предсердий (постоянной, персистирующей или пароксизмальной при частоте пароксизмов более 1 раза в месяц) всем больным ХСН показано применение ОАКГ.

В настоящее время могут быть использованы три типа ОАКГ:

1. Классический антагонист витамина К - варфарин
  2. Прямой ингибитор тромбина - дабигатран
  3. Селективные блокаторы Ха фактора - ривароксабан и апиксабан
- Изучаются и другие представители этого класса

Применение варфарина на протяжении 60 лет было наиболее эффективным и единственным методом борьбы с тромбозами и инсультом. Применение варфарина при фибрилляции предсердий снижает риск тромбозов на 64% при 2%-м риске развития кровотечений, в то время как применение антиагрегантов (аспирина) уменьшает риск тромбозов на 21% при 1,2% риске кровотечений, причем преимущество варфарина перед аспирином (36%) больше, чем аспирин перед плацебо.

Эффективность и безопасность лечения варфарином зависит от достигнутой степени антикоагуляции, причем показатель международного нормализованного отношения (МНО) в ходе лечения должен быть больше 2,0. Для уменьшения риска геморрагических осложнений варфарин должен применяться при тщательном контроле (раз в месяц) МНО. Известно, что риск тромбозов и выживаемость больных ХСН с фибрилляцией предсердий напрямую зависят от длительности и правильности (поддержание МНО в пределах 2,0–3,0) лечения антикоагулянтами. При достижении времени контроля МНО в пределах 2,0–3,0 более 75% времени и использовании домашнего контроля МНО (портативный коагулометр) можно вдвое снизить риск кровотечений.

Применение ОАКГ – дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки для пациентов с КлКр 15–49 мл/мин) и апиксабана 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в день при возрасте  $\geq 80$  лет, массе тела 60 кг, и уровне креатинина сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л) не требует контроля МНО, что принято считать их главным преимуществом перед варфарином.

При этом ОАКГ, по крайней мере, не уступают варфарину по эффективности (снижение риска тромбоемболий) и что очень важно – достоверно снижают риск фатальных (внутричерепных) кровотечений.

У больных с ХСН и неклапанной фибрилляцией предсердий, которым показана антикоагулянтная терапия, следует предпочесть назначение ОАКГ (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) перед варфарином, учитывая большее снижение риска смерти и тромбоемболических осложнений при одновременном снижении риска кровотечений.

Пациенты с ХСН и фибрилляцией предсердий, уже находящиеся на терапии варфарином, могут быть переведены на ОАКГ, если МНО не достаточно хорошо контролируется, при хорошей приверженности к лечению и отсутствии противопоказаний к ОАКГ (искусственные клапаны).

ОАКГ считаются обоснованным выбором для антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и ХБП с легким (КлКр 50–79 мл/мин) и умеренным (КлКр 15–49 мл/мин) нарушением функции почек. Ривароксабан и апиксабан противопоказаны у пациентов с КлКр менее 15 мл/мин; дабигатран – у пациентов с КлКр менее 30 мл/мин. Имеются очень скудные данные по применению ингибиторов Ха фактора у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. Кроме того, эксперты ЕНРА считают, что у популяции пациентов с уменьшением СКФ менее 50 мл/мин все же предпочтительны ингибиторы Ха.

Снижение дозы ОАКГ у пациентов с ХБП на основании инструкций: для ривароксабана – 15 мг 1 раз в день при КлКр 15–49 мл/мин; для апиксабана – 2,5 мг 2 раза в день: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л; для дабигатрана у пациентов с КлКр 30–49 мл/мин при наличии других факторов риска кровотечений на усмотрение врача рекомендуется использовать дозу 110 мг 2 раза в сутки.

**Коэнзим Q10 (убихинон)**

Интерес вызывают перспективы применения коэнзима Q10 в комплексном лечении ХСН. Убихинон (или коэнзим Q10) может способствовать улучшению переноса электронов в митохондриальной дыхательной цепи, увеличивать синтез АТФ в миокарде и одновременно обладает антиоксидантными свойствами, позволяющими нормализовать функцию эндотелия. Кофермент Q10 обеспечивает оптимизацию процессов окислительного фосфорилирования. Это улучшает снабжение клеток энергией. Особенно нуждаются в восполнении запасов коэнзима Q10 миокардиальные ткани, гепатоциты. Препарат способен восстанавливать активность витамина Е в отношении борьбы со свободными радикалами. Коэнзим Q10 участвует в регуляции липидного обмена, оптимизирует метаболические процессы. Убихинон является участником процесса синтеза эритроцитов и других форменных элементов крови, позитивно влияет на функции вилочковой железы. Кофермент Q10 участвует в процессе сокращения скелетной мускулатуры.

Низкая концентрация коэнзима Q10 в крови больных ХСН является предвестником плохого прогноза, причем по своей предсказующей значимости может дополнять такой общепринятый маркер, как МНУП.

Капсулы Коэнзим Q10 следует принимать внутрь – 60 мг /сутки (1 капс х 2 раза/сутки). Возможно увеличение дозировки до 3 капс./сутки. Средний курс терапии – 1 месяц. По рекомендации специалиста может быть назначен повторный курс. При нарушениях липидного обмена, нарушении выделения желчи употребляемая дозировка препарата должна быть увеличена.

### **Побочные действия**

Дерматологические аллергические реакции, системные реакции гиперчувствительности.

**Таблица 8.** Фармакологическое лечение больных ХСН с ФВ <40% (лекарства, доказавшие способность к снижению риска смерти и госпитализаций именно при ХСН и применяющиеся в определенных клинических ситуациях)

<b>Препарат</b>	<b>Показание</b>	<b>Класс</b>	<b>Доказанность</b>
<b>Диуретики</b>	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% с признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций	<b>I</b>	<b>C</b>
<b>Дигоксин</b>	Назначение должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% при фибрилляции предсердий, с целью урежения и упорядочивания ритма, снижения риска госпитализаций	<b>IIa</b>	<b>C</b>
<b>Дигоксин</b>	Назначение может быть рассмотрено у больных ХСН, с ФВ ЛЖ <40%, синусовым ритмом при недостаточной эффективности основных средств лечения, декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций	<b>IIb</b>	<b>B</b>
<b>Ивабрадин</b>	Назначение должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40%, синусовым ритмом, ЧСС >70 уд./мин + к основной терапии (в том числе БАБ) для снижения риска суммы смертей + госпитализаций из-за обострения ХСН	<b>IIa</b>	<b>B</b>
<b>ω-3 ПНЖК</b>	Назначение должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35% для снижения риска смерти, в т. ч. внезапной и повторных госпитализаций + к основным средствам лечения ХСН	<b>IIa</b>	<b>B</b>
<b>ОАКГ</b>	Назначение может быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти и госпитализаций при наличии внутрисердечного тромбоза	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>Гепарин/НМГ с переводом</b>	Назначение гепарина /НМГ сроком минимум 7 дней должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК,	<b>I</b>	<b>B</b>

<b>на варфарин или дабигатран</b>	с ФВ ЛЖ <40 % при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций с переводом на варфарин (с контролем МНО) или дабигатран 150 мг × 2 р./д. на срок до 3 месяцев		
<b>Ингибиторы Ха фактора</b>	В качестве альтернативы комбинации в/в НМГ и АВК или дабигатрана рекомендуется лечение апиксабаном 10 мг × 2 р./д. в течение 7 дней с переводом на 5 мг × 2 р./д. до 3 месяцев или риваросабаном 15 мг × 2 р./д. в течение 3 недель с переводом на 20 мг × 1 р./д. до 3 месяцев у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40 % при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций	<b>I</b>	<b>B</b>

## **ПРЕПАРАТЫ, НЕ ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГНОЗ ПРИ ХСН, НО УЛУЧШАЮЩИЕ СИМПТОМАТИКУ В ОПРЕДЕЛЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ**

### **Антиаритмические средства в лечении ХСН с желудочковыми нарушениями сердца**

Подавляющее число больных ХСН имеют опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца (III и выше градации по классификации Lown-Wolf). До  $\frac{2}{3}$  больных с начальными стадиями декомпенсации и до  $\frac{1}{3}$  пациентов даже с финальными стадиями ХСН умирают внезапно (скорее всего, из-за наличия аритмий). Причем улучшение гемодинамики не исключает возможность развития опасных аритмий, которые могут потребовать специального лечения.

Основные позиции при лечении желудочковых аритмий у больных ХСН сводятся к следующему:

- лечения при ХСН требуют лишь опасные для жизни и симптомные желудочковые нарушения ритма сердца;
- антиаритмики I класса (блокаторы натриевых каналов) и IV класса (БМКК) противопоказаны больным ХСН;
- во всех случаях средством выбора в лечении больных ХСН и желудочковыми нарушениями сердечного ритма являются БАБ, обладающие умеренным антиаритмическим, но выраженным антифибрилляторным действием, что позволяет им достоверно снижать риск внезапной смерти;
- при неэффективности БАБ для антиаритмического лечения возможно применение амиодарона.

Средством выбора для лечения симптомных и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у больных, перенесших ОИМ и имеющих клинически выраженную ХСН, является амиодарон. Его использование не только устраняет желудочковые нарушения ритма сердца, но может влиять и на риск внезапной смерти. Амиодарон достоверно снижает риск внезапной смерти у декомпенсированных больных с желудочковыми аритмиями (на 28,4%), риск сердечно-сосудистой смертности (на 18,2%), в то время как риск общей смертности достоверно не меняется. Важно помнить, что сочетание БАБ с амиодароном является рациональным и эффект амиодарона проявляется максимально ярко именно при сочетании с БАБ.

Поддерживающая доза амиодарона не должна превышать 100–200 мг/сут для минимизации риска экстракардиальных побочных эффектов (чаще всего– нарушение функции щитовидной железы). Разработан совместный алгоритм лечения амиодароном больных с жизнеугрожающими аритмиями и проблемами со стороны щитовидной железы кардиологами и эндокринологами, позволяющий долгое время проводить терапию эффективно и с минимальным числом осложнений. Использование амиодарона всегда подразумевает реальную оценку соотношения польза/риск.

Наиболее оправданным методом профилактики внезапной смерти у больных ХСН с жизнеугрожающими аритмиями является постановка имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ИКД).

Альтернативой амиодарону (в случаях его непереносимости) может быть соталол – антиаритмик III класса, имеющий дополнительные свойства БАБ. По влиянию на желудочковые нарушения ритма сердца соталол лишь немного уступает амиодарону. Соталол имеет существенно меньше внесердечных побочных реакций в сравнении с амиодароном, но чаще вызывает проаритмии, особенно у больных с тяжелым поражением миокарда. Его назначение целесообразно проводить в условиях стационара под контролем параметров ЭКГ и АД. С особой осторожностью нужно применять у пациентов с ХПН. Препарат противопоказан при КЛКр <40 мл/мин. Следует также отметить, что к настоящему времени нет крупных исследований, показавших безопасность и эффективность применения соталола при ХСН.

Доза соталола медленно титруется подобно другим БАБ, начиная с 20 мг 2 раза в сутки. Через 2 недели дозу увеличивают до 40 мг 2 раза в сутки, еще через две недели до 80 мг 2 раза в сутки и, наконец, еще через две недели до максимальной – 160 мг 2 раза в сутки. С увеличением дозы препарата и тяжести ХСН возрастает опасность проаритмических осложнений, поэтому у больных ХСН II-IV ФК нежелательно превышать суточную дозу 160 мг.

Единственным независимым фактором лучшей выживаемости больных ХСН с фибрилляцией предсердий является постоянный прием антикоагулянтов.

Одним из основных принципов лечения больных ХСН и имеющейся (или угрожающей) фибрилляцией предсердий можно считать применение не антиаритмических средств, а препаратов, блокирующих активность РААС (прежде всего иАПФ), БАБ и статинов (upstream therapy). Считается, что, уменьшая степень ремоделирования сердца, подобная «неспецифическая» терапия способна замедлять наступление фибрилляции предсердий. Однако и в этом вопросе много неясного. Несмотря на обнадеживающие результаты

мета-анализов, проспективные исследования не всегда заканчивались успешно. Например, АРА ни в одном из четырех проведенных исследований не оказали влияния на риск фибрилляции предсердий. Однако лечение иАПФ и БАБ необходимо проводить всем больным ХСН независимо от характера основного ритма.

Для контроля ЧСС при постоянной форме фибрилляции предсердий наиболее эффективным может быть использование комбинации малых доз сердечных гликозидов и БАБ. В Комбинация дигоксина с БАБ, в том числе и соталолом, способным удерживать синусовый ритм у 40% больных после кардиоверсии позволяет эффективно контролировать ЧСС у пациентов как с сохраняющейся фибрилляцией предсердий, так и с синусовым ритмом в межприступный период, что может использоваться у пациентов, у которых выбрана тактика контроля ритма сердца. При выборе комбинации соталола и дигоксина следует помнить, что препараты увеличивают концентрацию друг друга в крови и назначение соталола целесообразно проводить в условиях стационара под контролем параметров ЭКГ и АД.

При неэффективности медикаментозного контроля ЧСС, на фоне прогрессирования ХСН может потребоваться проведение радиочастотная катетерная абляция в надежде восстановить синусовый ритм, однако эта процедура должна проводиться, лишь когда исчерпаны все другие возможности контроля ситуации.

### **Блокаторы медленных кальциевых каналов при недостаточном контроле АД и легочной гипертонии**

Блокаторы медленных кальциевых каналов, замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), не должны использоваться в лечении СНнФВ и СНусФВ, так как ухудшают их клиническое течение и повышают риск развития отека легких.

Из группы длительнодействующих дигидропиридинов амлодипин (исследование PRAISE I и II) и фелодипин (исследование V – HeFT III)

доказали способность не ухудшать прогноз больных ХСН. При этом в некоторых случаях применение этих препаратов может улучшать клиническое состояние и уменьшать выраженность симптомов декомпенсации. Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении ХСН на фоне основных средств лечения являются:

- наличие упорной стенокардии
- наличие сопутствующей стойкой гипертонии
- высокая легочная гипертония, в том числе при сопутствующей ХОБЛ
- выраженная клапанная регургитация

Применение дигидропиридиновых БМКК позволяет уменьшать степень клапанной регургитации (митральной и аортальной). Причем эффект дигидропиридинов сохраняется как при органической, так и относительной митральной недостаточности.

К сожалению, применение дигидропиридинов у больных АГ может способствовать задержке жидкости и развитию симптомов ХСН. Поэтому БМКК с вазодилатирующими свойствами не применяются для профилактики ХСН.

Использование БМКК обязательно сочетается с лечением основными средствами терапии ХСН (иАПФ (АРА) или АРНИ, АМКР, БАБ, диуретики), что может нивелировать негативные эффекты, связанные с гиперактивацией нейрогормонов и задержкой жидкости.

### **Внутривенные препараты железа при сопутствующей железодефицитной анемии**

Прогноз больных ХСН ухудшается параллельно снижению уровня гемоглобина, что позволило считать анемию одним из факторов не только ухудшения клинического состояния, но и увеличения риска заболеваемости больных ХСН, причем вне зависимости от ФВ ЛЖ.

Идея коррекции анемии у больных ХСН с помощью эритропоэтина не получила своего подтверждения. С другой стороны, среди всех случаев

анемии у пациентов с ХСН  $\frac{3}{4}$  относятся к железодефицитным состояниям. Об этом свидетельствует сочетание сниженного гемоглобина (менее 120 мг/л), нарушение морфологии эритроцитов (гипохромия, микроцитоз) плюс доказанный дефицит железа (сывороточное железо < 12,5 мкмоль/л, ферритин сыворотки < 30 мкг/л, коэффициент насыщения трансферрина < 17%). В этих случаях логичным и эффективным должно быть использование препаратов железа.

### **Статины при ишемической этиологии ХСН**

До 2007 года вопрос об эффективности применения статинов в лечении ХСН оставался открытым. Результаты ретроспективных анализов, когортных исследований и протоколов по принципу «случай – контроль» демонстрировали, что статины могут как снижать риск развития ХСН, так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией. Многочисленность и абсолютная однонаправленность имеющихся данных позволяли предполагать способность дополнительного улучшения прогноза больных ХСН ишемической этиологии при назначении статинов.

Учитывая, что снижение уровня ЛНП не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, большое значение придавалось плеiotропным эффектам (улучшение нарушенной функции эндотелия, вазодилатация, противовоспалительный эффект) этого класса лекарственных средств. В этой связи обсуждался даже вопрос о возможности применения этого класса лекарств в лечении ХСН не только ишемической этиологии.

Ни в одном из исследований применение розувастатина в дозе 10 мг/сут (на фоне максимальной терапии ХСН) не приводило к улучшению прогноза больных ХСН, несмотря на достоверное снижение атерогенного ХС ЛНП и уровня С-реактивного белка. Возможным объяснением неудачи может быть то, что у больных ХСН IIБ–III стадии, особенно при развитии кардиального

цирроза печени, уровень ХС может снижаться, что является одним из предвестников неблагоприятного прогноза.

У больных ХСН ишемической этиологии (исследование CORONA) применение розувастатина достоверно уменьшало риск госпитализаций, в том числе связанных с обострением ХСН и, по данным ретроспективного анализа, суммарную частоту инфарктов и инсультов. В группе больных со смешанной, в том числе и неишемической (около половины больных) этиологией ХСН (исследование GISSI-HF), применение розувастатина не меняло не только показатели смертности, но и заболеваемости (число госпитализаций). В обоих исследованиях была подтверждена высокая безопасность лечения розувастатином даже у декомпенсированных больных при нарушениях функции печени и почек.

На основании полученных данных можно дать практические рекомендации по применению статинов у больных с риском и с уже развившейся ХСН:

- статины являются эффективным средством профилактики появления ХСН у больных с наличием коронарной болезни сердца, даже у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛНП;
- применение статинов при уже развившейся ХСН не сопровождается улучшением прогноза больных, вне зависимости от этиологии;
- у больных с ишемической этиологией ХСН применение розувастатина в дополнение к оптимальной терапии ХСН позволяет снижать число госпитализаций (в том числе из-за обострения ХСН) и уменьшать вероятность ОИМ и инсульта;
- переносимость розувастатина не отличается от плацебо даже у пациентов с выраженной ХСН; если статины были назначены больному с коронарной болезнью сердца, терапия может быть (и должна) безопасно продолжена при присоединении симптомов ХСН.

Для практического использования у пациентов с ишемической этиологией ХСН сегодня рекомендуется применение розувастатина в дозе 10 мг/сут. Кроме того, в первые 3 месяца лечения больных ХСН статинами требуется регулярный контроль уровней печеночных трансаминаз, а также КФК. При повышении уровня АСТ и АЛТ более чем в 3 раза от исходных или КФК в 10 раз выше нормы, а также при появлении мышечных болей лечение статинами необходимо прервать.

### **Антиагреганты (в частности, аспирин) в лечении ХСН**

Вопрос о применении аспирина в лечении ХСН остается не до конца решенным. Проблема заключается в возможности блокады синтеза простаглицина даже при использовании самой малой дозы препарата – 75 мг. Блокада фермента циклооксигеназы, определяющая механизм действия аспирина и других НПВП, чревата одновременным ослаблением эффекта иАПФ, диуретиков, альдактона и даже БАБ с вазодилатирующими свойствами – карведилола. С этой точки зрения применение антиагрегантов с другим механизмом действия (клопидогрел, тикагрелор), которые позволяют достигать антиагрегационного эффекта без блокады фермента циклооксигеназы, выглядит теоретически более обоснованным, хотя клинических подтверждений этому нет.

Следовательно, аспирин и другие антиагреганты должны применяться у больных ХСН лишь при строгих показаниях. Поэтому позиции по применению антиагрегантов у пациентов с клинически выраженной ХСН сводятся к следующему:

- убедительных данных о целесообразности применения антиагрегантов для лечения ХСН нет (за исключением раннего периода (до 12 недель) после перенесенного ОИМ). При назначении антиагрегантов нарастает риск геморрагических осложнений, включая желудочно-кишечные кровотечения и геморрагические инсульты;
- назначение аспирина достоверно увеличивает число госпитализаций, связанных с декомпенсацией;

- при необходимости использования аспирина теоретически более оправданным выглядит его сочетание с АРА или АРНИ (а не с иАПФ), хотя контролируемых клинических исследований, подтверждающих это положение, не проводилось;

- иАПФ более обоснованно сочетать с дезагрегантами, имеющими другой механизм действия (клопидогрел, тикагрелор), хотя и это положение не подтверждено клиническими исследованиями;

- двойная антитромботическая терапия при ХСН не показана (за исключением случаев ангиопластики с применением стентов с лекарственным покрытием);

- большинство имеющихся на сегодня результатов ретроспективных анализов позволяют констатировать, что, хотя некий негативный момент во взаимодействии малых доз аспирина (75–100 мг) и иАПФ присутствует, совместное использование этих препаратов у больных, перенесших ОИМ и имеющих ХСН, возможно;

- нужно избегать назначения НПВП (включая дозы аспирина >325 мг) больным ХСН, находящимся на лечении иАПФ, диуретиками и альдактоном.

Особенно опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости (вплоть до развития отека легких).

Таким образом, следует отметить, что нет доказательств положительного эффекта применения антиагрегантов (в том числе ацетилсалициловой кислоты) у пациентов с СН без сопутствующей ИБС, в то время как существует реальный риск развития желудочно-кишечных кровотечений, особенно у пожилых пациентов.

### **Цитопротекторы (триметазидин медленного высвобождения) при лечении ХСН ишемической этиологии**

Единственным препаратом этого класса, рекомендуемым для лечения стенокардии, является ингибитор фермента 3-кетоацетил-КоАтиолазы

триметазидин, переводящий синтез высокоэнергетических соединений в миокарде на более экономный аэробный путь. Это единственный цитопротектор, клиническая эффективность которого была исследована у больных со стенокардией в полноценных исследованиях, причем как в виде монотерапии, так и при комбинированном лечении. Последние мета-анализы продемонстрировали способность триметазидина достоверно уменьшать стенокардию и увеличивать время нагрузки до появления изменения сегмента ST. Кроме того, длительное лечение триметазидином может положительно влиять на прогноз больных, перенесших ОИМ, при котором высока вероятность появления ХСН.

Учитывая, что метаболический дисбаланс является одним из важных механизмов развития и прогрессирования ХСН (особенно ишемической этиологии), возможность активации аэробного гликолиза при использовании триметазидина может рассматриваться как реальный способ лечения декомпенсированных больных.

Сегодня в довольно большом числе плацебо-контролируемых исследований убедительно продемонстрировано, что длительное лечение триметазидином больных ХСН ишемической этиологии сопровождается не только улучшением клинического состояния больных и качества жизни, но и приростом ФВ ЛЖ (в пределах 7%), а также уменьшением ремоделирования сердца. Высокая клиническая эффективность триметазидина при ХСН подтверждена и в Российских многоцентровых программах ПРИМА и ПРЕАМБУЛА. В исследовании ВЫБОР 2 у пациентов со стабильной ИБС отмечено двукратное уменьшение числа больных, предъявляющих жалобы на одышку, и двукратное снижение выраженности одышки по визуально-аналоговой шкале.

Таким образом, назначение триметазидина должно быть рассмотрено у больных ХСН ишемической этиологии в дополнение к основным средствам лечения декомпенсации для устранения симптомов, нормализации

гемодинамики (и роста ФВ ЛЖ) и возможного снижения риска смерти и повторных госпитализаций.

Более жесткой должна быть позиция по отношению к препаратам с неясным механизмом действия и недоказанной клинической эффективностью, хотя многие из них позиционируются как кардиопротекторы или метаболически активные средства. Поэтому использование таурина, карнитина, милдроната в лечении ХСН не показано.

### **Периферические вазодилататоры**

В настоящее время периферические вазодилататоры не входят в число препаратов первой линии, используемых для лечения ХСН. На прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни они не влияют. Исключение составляет применение комбинации нитратов (венозных вазодилататоров) с гидралазином (артериолярными вазодилататорами) у пациентов негроидной расы. У этого контингента пациентов подобная комбинация (в дополнение к иАПФ, БАБ, диуретикам) может способствовать улучшению прогноза. У лиц белой расы всегда более предпочтительно использование иАПФ или АРНИ. Кроме того, применение комбинации нитратов с гидралазином стимулирует развитие побочных реакций (гипотония, тахикардия), которые затрудняют лечение больных ХСН.

Нитраты могут даже негативно влиять на прогноз больных ХСН и затруднять применение иАПФ, т.е. снижать эффективность последних.

В качестве артериолярных периферических вазодилататоров можно применять лишь дигидропиридины длительного действия (предпочтительно амлодипин), а не гидралазин. Следует помнить, что сопутствующее лечение вазодилататорами лишь затрудняет использование абсолютно необходимых в терапии декомпенсации препаратов – иАПФ, АРА или АРНИ и БАБ из-за дополнительной способности к снижению АД. Кроме того, применение прямых периферических вазодилататоров сопровождается активацией нейрогормонов, что чревато прогрессированием ХСН.

## **Негликозидные инотропные средства в лечении ХСН при симптомной гипотонии и острой декомпенсации сердечной деятельности**

Применение негликозидных инотропных средств, несмотря на кратковременное улучшение гемодинамики и клинического состояния больных с декомпенсацией, при долгосрочном наблюдении повышает риск смерти больных ХСН. Более того, даже кратковременная инотропная поддержка в период декомпенсации может негативно повлиять на отдаленный прогноз больных ХСН. Поэтому сегодня эти препараты не рекомендованы для лечения ХСН.

## **Средства, не рекомендованные к применению при ХСНнФВ ЛЖ**

- НПВП (селективные и неселективные, включая дозы аспирина >325 мг). Особенно неблагоприятно их использование у больных ХСН, находящихся на лечении иАПФ, диуретиками и альдактоном. Особенно опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости, вплоть до развития отека легких

- Глюкокортикоиды - применение стероидных гормонов имеет чисто симптоматические показания в случаях упорной гипотонии и тяжелого отека для облегчения начала лечения иАПФ, диуретиками и БАБ.

С другой стороны, возможность опасных для жизни осложнений ограничивает использование этих препаратов:

- Трициклические антидепрессанты
- Антиаритмики I класса
- Некоторые БМКК (верапамил, дилтиазем, короткодействующие дигидропиридины).

## **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА (СНсФВ)**

В соответствии с принятым определением к больным СНсФВ относятся те пациенты, у которых ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ . Патофизиологические механизмы развития СНсФВ разнородны и могут проявляться клиническими фенотипами, включающими различные сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (например, фибрилляция предсердий, АГ, ИБС, констриктивные поражения миокарда/перикарда) и несердечно-сосудистые болезни (СД, хроническая болезнь почек, анемия, дефицит железа, ХОБЛ и ожирение).

По сравнению с пациентами с СНнФВ, госпитализации и смертельные случаи у больных СНсФВ более вероятны по несердечно-сосудистым причинам.

Главным и обязательным условием эффективного предупреждения и лечения СНсФВ является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию СНсФВ. Эффективный контроль АД, полноценное лечение ИБС, коррекция гликемии, нормализация массы тела, умеренные аэробные физические нагрузки являются обязательным условием успешного ведения больных СНсФВ.

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с СНсФВ. Однако поскольку это пациенты очень часто пожилого возраста с тяжелой симптоматикой и низким критерием качества жизни, важной целью терапии является облегчение симптомов и улучшение их самочувствия.

Эффективность применения некоторых препаратов была показана в отдельных исследованиях и продолжает изучаться.

### **Ингибиторы АПФ**

Ингибиторы АПФ способны напрямую улучшать релаксацию и растяжимость миокарда, а также оказывать опосредованное действие на

диастолические свойства ЛЖ за счет своего гипотензивного эффекта и способности уменьшать выраженность гипертрофии и фиброза миокарда.

В ранних исследованиях было показано, что применение иАПФ у пациентов с СНсФВ достоверно продлевает время до вынужденной госпитализации из-за развития декомпенсации, хотя и не снижает показатели смертности. Достоверное улучшение конечных точек (функционального статуса, толерантности к нагрузке, качества жизни) у больных ХСН с ФВ >45% было показано в проспективном российском исследовании ФАСОН.

Единственное завершившееся к настоящему времени плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния иАПФ на выживаемость пожилых (>70 лет) больных с ЭхоКГ признаками диастолической дисфункции ЛЖ (PEP – CHF), выполненное с периндоприлом, не показало достоверного снижения общей или сердечно-сосудистой смертности. Тем не менее через 1 год после начала исследования терапия иАПФ ассоциировалась с достоверным снижением риска внеплановой госпитализации из-за декомпенсации СН. У пациентов, находившихся на лечении периндоприлом, отмечался достоверно меньший ФК ХСН и достоверно больший прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы. Более того, ретроспективный анализ показал, что в подгруппе больных моложе 75 лет эффект периндоприла был более отчетливым и сопровождался снижением риска смерти и количества госпитализаций из-за обострения ХСН.

Мета-анализ всех исследований по применению иАПФ в лечении больных СНсФВ продемонстрировал снижение риска смерти без достоверного влияния на риск госпитализаций, в том числе связанных и с обострением ХСН.

Таким образом, иАПФ пока не доказали свою способность улучшать прогноз пациентов с СНсФВ, однако их применение у таких больных

абсолютно оправдано, по крайней мере, в связи с улучшением функционального статуса пациентов и уменьшением риска вынужденных госпитализаций.

### **Антагонисты рецепторов к АП (АРА)**

По степени положительного влияния на гипертрофию ЛЖ и выраженность фиброза АРА не уступают иАПФ, а по способности устранять диастолические расстройства могут даже превосходить иАПФ. Эффективность АРА по влиянию на заболеваемость и смертность при лечении пациентов с СНсФВ выглядит умеренной. При применении кандесартана в группе больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% число госпитализаций из-за обострения ХСН достоверно снижалось, хотя улучшения прогноза не наблюдается. Еще более разочаровывающие результаты были получены при попытке лечения больных СНсФВ в исследовании I-PRESERVE с ирбесартаном. Препарат не влиял ни на смертность, ни на число госпитализаций, ни на прогрессирование ХСН.

Таким образом, АРА пока также не доказали своей способности улучшать прогноз больных СНсФВ. Тем не менее, как показали итоги исследования CHARM – Preserved, применение АРА кандесартана у таких больных может, по меньшей мере, снизить частоту госпитализаций, и его использование в таких ситуациях может быть рассмотрено, а при непереносимости иАПФ у этих больных кандесартан может быть препаратом выбора.

### **Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов (БАБ)**

$\beta$ -адреноблокаторы могут быть назначены больным СНсФВ с целью уменьшения ЧСС (увеличения периода диастолического наполнения ЛЖ) и выраженности ГЛЖ. Исследование SWEDIC показало, что  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокатор карведилол, помимо снижения ЧСС, оказывает положительное влияние на доплер – ЭхоКГ показатели релаксации ЛЖ при

СН и ФВ >40%. В Шведском регистре, в котором в течение 7 лет наблюдалось более 19 тысяч больных СНсФВ, 15 тысяч из которых получали разные БАБ, было показано, что их применение ассоциировалось со снижением риска смерти на 7% ( $p < 0,04$ ) и комбинированного показателя смерть + госпитализация из-за СН на 11%.

Однако специальные проспективные исследования по изучению влияния БАБ на выживаемость больных только с СНсФВ не проводились.

### **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов**

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов у больных СНсФВ должны рассматриваться не столько как калийсберегающие диуретики, сколько как антифибротические препараты. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали способность АМКР (в том числе в сочетании с иАПФ и АРА) к уменьшению фиброза и улучшению диастолического наполнения ЛЖ, а также к улучшению клинических и биохимических показателей как при низкой, так и при сохраненной ФВ ЛЖ. Так, в проспективном исследовании Aldo- HF терапия спиронолактоном больных СНсФВ сопровождалась улучшением диастолического наполнения ЛЖ и снижением уровня NTproBNP, хотя это не сопровождалось ростом переносимости нагрузок.

В аналогичном российском исследовании у больных СН с ФВ ЛЖ >45% лишь комбинация спиронолактона с кандесартаном приводила к достоверному улучшению диастолической функции, снижению уровня NTproBNP и регрессу фиброза миокарда.

Единственным завершенным к настоящему моменту проспективным исследованием с оценкой влияния спиронолактона на выживаемость больных СН и ФВ ЛЖ >45% стал проект TOPCAT, в котором приняли участие 6 стран, в том числе и Россия. Критериями включения в исследование, помимо клиники СН и сохраненной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ, были также анамнестические указания на госпитализацию из-за СН в предыдущие

12 месяцев или исходный уровень NTproBNP >360 пг/мл. К сожалению, терапия спиронолактоном не приводила к достоверному снижению первичной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть/остановка сердца с реанимацией/госпитализация из-за декомпенсации СН), и из ее отдельных компонентов достоверно снижалась лишь госпитализация из-за СН.

По данным многофакторного анализа единственным исходным параметром, независимо определяющим эффективность спиронолактона в исследовании TOPCAT, оказался только уровень NTproBNP >360 пг/мл. Данный факт подчеркивает необходимость обязательного определения уровня МНУП не только при постановке диагноза, но и при оценке перспективы добавления спиронолактона к комплексной терапии больных СНсФВ.

### **Диуретики**

Диуретики могут быть назначены в случае задержки жидкости в организме у пациентов с СНсФВ, но их следует использовать с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на ЛЖ и падения сердечного выброса. Среди других диуретиков следует выделить торасемид, обладающий длительным (до 18 часов) диуретическим эффектом, меньшим, чем у фуросемида, калийуретическим действием, и что может быть особенно важно для больных СНсФВ – обладающий собственным антифибротическим влиянием на миокард.

Сравнительные исследования с фуросемидом показали способность торасемида в большей степени улучшать диастолические свойства ЛЖ. Однако проспективные исследования по влиянию торасемида на заболеваемость и смертность у больных ХСН с преобладающими диастолическими расстройствами еще не проводились.

### **Блокаторы медленных кальциевых каналов**

С той же целью, что и БАБ, могут быть использованы недигидропиридиновые БМКК, в частности, верапамил. Однако, как показало исследование DAVIT II, у больных в раннем постинфарктном периоде

назначение верапамила при наличии СН в анамнезе малоэффективно. Таким образом, назначение верапамила больному СНсФВ для снижения ЧСС может быть рекомендовано только в случае непереносимости БАБ и при отсутствии выраженной ХСН, проявляющейся, например, задержкой жидкости.

### **Блокатор If-токов синусового узла (Ивабрадин)**

В январе 2017 года было завершено исследование 2-й фазы EDIFY с участием 400 больных ХСН II-IV ФК, ФВ >45% и NTproBNP >220 пг/мл по применению селективного блокатора if-токов в клетках синусового узла ивабрадина с целью улучшения диастолической функции, NTproBNP и толерантности к нагрузкам. За 8 месяцев наблюдения не было получено достоверных данных об улучшении изучаемых параметров, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии пользы использования ивабрадина в лечении этой категории больных.

### **Сердечные гликозиды**

Ритмурежающее действие сердечных гликозидов (дигоксина) может быть полезно для пациентов с фибрилляцией предсердий, которая встречается примерно у 30% больных с диастолической СН. Однако результаты исследования DIG показали, что независимо от характера основного ритма применение дигоксина ассоциируется с более чем 30%-м снижением госпитализаций из-за декомпенсации ХСН у больных как со сниженной (<45%), так и с относительно сохраненной (>45%) ФВ ЛЖ.

Более того, субанализ этого исследования показал, что при низких концентрациях препарата в плазме крови (<0,9 нг/мл) отмечается достоверное снижение риска смерти и госпитализаций по любым причинам, в том числе и у больных с сохраненной систолической функцией. Положительный эффект дигоксина может быть связан с увеличением сократимости спиральных волокон миокарда, определяющих активную позднюю фазу опорожнения ЛЖ («скручивание») и активную же раннюю фазу диастолического наполнения в

большой степени, чем со снижением ЧСС (особенно при синусовом ритме). Подобный эффект был показан почти 40 лет назад при изучении гемодинамических эффектов сердечных гликозидов с помощью динамической ЭхоКГ в реальном масштабе времени.

Доза дигоксина не должна превышать 0,25 мг/сут, а концентрация в плазме – 1,1 нг/мл. При необходимости снижения ЧСС у больных СНсСФ с синусовым ритмом следует отдать предпочтение комбинации БАБ с дигоксином.

### **Сакубитрил/валсартан (АРНИ)**

Среди новых направлений наиболее перспективным представляется применение надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан (АРНИ), уже доказавшего свое превосходство над иАПФ при СНнФВ. В клиническом исследовании II фазы PARAMOUNT у больных СН с ФВ ЛЖ  $\geq 45\%$  АРНИ превзошел валсартан по влиянию на уровень NT-проBNP. Причем субанализ этого исследования показал, что АРНИ демонстрирует равное превосходство над валсартаном как у больных с ФВ ЛЖ  $< 50\%$ , так и  $\geq 50\%$ . В настоящее время продолжается многоцентровое исследование PARAGON-HF с участием более 4 000 пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\geq 45\%$ . Первичной целью этого исследования является сравнение АРНИ с валсартаном в отношении снижения частоты возникновения комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу СН. Следует обратить внимание на то, что указанные исследования включают пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\geq 45\%$ , т.е. с сохраненной и частично с промежуточной ФВ ЛЖ.

После завершения исследования PARAGDN-HF можно ожидать получение ответа на вопрос о целесообразности применения АРНИ именно у этой «смешанной» группы пациентов.

Следует также учесть, что так называемая «промежуточная» ФВ ЛЖ 40–49% у больных ХСН свидетельствует о наличии у них систолической дисфункции, что является возможным показанием к назначению АРНИ.

#### ТЕСТЫ:

1. Основные принципы назначения иАПФ при сердечной недостаточности являются все, кроме:

- А) снижают риск прогрессирования ХСН
- В) препятствуют ремоделированию сердца
- С) оказывают симптоматический эффект
- Д) лечение начинают с низких доз
- Е) уменьшают активацию РААС

2. Выберите рациональную комбинацию препаратов, используемую в патогенетической терапии ХСН:

- A) фуросемид+амидарон+нитрособид
- B) нитросорбид+резерпин+аспирин
- C) эналаприл+бисопролол +верошпирон
- D) дигоксин+метопролол+индапамид
- E) клофеллин+рамиприл+небивалол

3. При сердечной недостаточности наблюдаются следующие изменения фармакокинетики дигоксина, кроме:

- A) снижение абсорбции в ЖКТ
- B) усиление связывания с белками плазмы
- C) снижение почечной экскреции
- D) усиление метаболизма в печени
- E) увеличение T<sub>1/2</sub>

4. Укажите показания к назначению спиронолактона:

- A) гиперкалемия
- B) отеки голени и стоп
- C) ХСН II-IV ФК по NYHA
- D) гинекомастия
- E) повышенный уровень креатинина

5. Показания для назначения амлодипина при ХСН:

- A) застойная ХСН
- B) неконтролируемые цифры АД
- C) инфаркт миокарда в анамнезе
- D) нарушение ритма
- E) ТЭЛА в анамнезе

6. Какой из нижеперечисленных бета-блокаторов не обладает доказанной эффективностью при лечении ХСН:

- A) пиндалол
- B) небивалол

- С) метопролол
- Д) бисопролол
- Е) карведилол

7. У больной с ХСН на ЭКГ АВ блокада II ст., брадикардия. Из диуретиков не следует назначать:

- А) урегит
- В) фуросемид
- С) верошпирон
- Д) гипотиазид
- Е) индапамид

8. Какая комбинация диуретиков рациональная при ХСН II ФК:

- 1) торасемид + верошпирон
- 2) фуросемид + индапамид
- 3) манитол + фуросемид
- 4) диакарб + гидрохлортиазид

9. При каких заболеваниях, приведших к ХСН, можно применять бета-блокаторы:

- 1) артериальная гипертензия
- 2) гипертрофическая КМП
- 3) злокачественная гипертензия
- 4) сахарный диабет

10. Выберите рациональную комбинацию лекарственных средств для лечения ХСН III ФК:

- 1) фуросемид + эналаприл
- 2) нифедипин + верапамил
- 3) бисопролол + рамиприл
- 4) урегит + амидарон

11. Какие диуретики назначаются при хронической сердечной недостаточности:

- 1) петлевые диуретики

- 2) прямые антогонисты альдестерона
- 3) осмотические диуретики
- 4) тиазидовые диуретики
- 5) ингибиторы карбоангидразы
- 6) непрямые антогонисты альдестерона

12. Какие группы препаратов являются вспомогательными при лечении ХСН:

- 1) антиагреганты
- 2) статины
- 3) диуретики
- 4) иАПФ
- 5) бета-адреноблокаторы
- 6) нитраты

13. Какие группы препаратов входят в группу основных при лечении ХСН:

- 1) ИАПФ
- 2) статины
- 3) антагонисты альдестерона
- 4) нитраты
- 5) антикоагулянты
- 6) бета-блокаторы

14. Какие эффекты наблюдаются при применении вазодилататоров у больных с ХСН:

- 1) снижают пред- и постнагрузку
- 2) увеличивают сердечный выброс
- 3) снижают сердечный выброс
- 4) снижают ОПСС
- 5) урежают ЧСС
- 6) повышают ОПСС

15. Укажите препараты, увеличивающие продолжительность жизни у больных с ХСН:

- 1) ингибиторы АПФ

- 2) сердечные гликозиды
- 3) бета-блокаторы
- 4) антагонисты альдостерона
- 5) диуретики
- 6) антиагреганты

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ:

### ЗАДАЧА № 1.

Больная 42 лет, находится в стационаре с диагнозом: Ревматическая болезнь сердца, митральный порок сердца с преобладанием стеноза, мерцательная аритмия, тахисистолическая форма, НК III ст. В течение последнего года постоянно принимает дигоксин I таблетку в сутки и фуросемид 80 мг/сут через день. За последний месяц отмечает отсутствие мочегонного эффекта фуросемида, увеличение отеков, усиление одышки, уменьшение количества мочи. В стационаре больной в качестве диуретической терапии были назначены фуросемид – в дозе 80 мг/сут в/в через день и верошпирон 150 мг/сут ежедневно.

1. Назовите возможные причины отсутствия мочегонного эффекта фуросемида в амбулаторных условиях:
2. Оцените правильность выбора диуретиков. Оцените режим дозирования диуретиков в стационаре. Укажите возможный режим дозирования фуросемида и верошпирона.
3. Назовите метод контроля за безопасностью диуретикотерапии
4. Укажите способы преодоления рефрактерности к диуретической терапии:
5. Для стабилизации сердечной недостаточности у больной какие препараты необходимо назначить? Обоснуйте ответ.

### ЗАДАЧА № 2.

Больной А., 80 лет, поступил в клинику с диагнозом: Атеросклероз III, атеросклероз аорты, мозговых сосудов, диффузный кардиосклероз, мерцательная аритмия тахисистолическая форма, НК II А ст, ФК II.

1. Обосновано ли назначение дигоксина у больного? Правильно ли выбрана доза препарата?
2. Какой режим дозирования необходим больному? Что нужно учитывать при назначении дигоксина больному?
3. Наиболее объективный критерий эффективности и безопасности проводимой терапии дигоксином?
4. Для стабилизации сердечной недостаточности у больного какие препараты необходимо ему назначить?
5. Какая группа препаратов, применяемая для лечения сердечной недостаточности не влияет на показатели смертности и их назначение обосновано только клинической эффективностью?

### ЗАДАЧА № 3.

Больная 33 лет находится в стационаре с диагнозом: Дилатационная кардиомиопатия, НК III ст. В качестве диуретической терапии назначены фуросемид 200 мг/сут в/в равномерно в течение суток и верошпирон 150 мг/сут однократно, ежедневно. Суточный диурез составил 3,2-3,5 л в первые 4 дня терапии (количество выпитой и введенной жидкости около 900-1000 мл). Через 4 дня концентрация калия в плазме 2,4 ммоль/л, натрия – 122 ммоль/л, общего белка 54 г/л. К 5-му дню лечения появилась угроза острой левожелудочковой недостаточности.

1. Оцените правильность выбора диуретиков: Оцените правильность выбора режимов дозирования диуретиков.
2. Укажите возможные причины развития острой левожелудочковой недостаточности
3. Проведите коррекцию лечения в данной ситуации:
4. Какие препараты, используемые для лечения сердечной недостаточности

Вы обязаны назначить больной?

5. В отсутствии абсолютных противопоказаний к назначению бетаблокаторов, какой показатель ограничивает их применение?

#### ЗАДАЧА № 4.

Больная К., 43 лет, поступила в клинику с жалобами на тошноту, рвоту, анорексию, ксантопсию, бессоницу, «перебой сердца». В анамнезе: с 17 лет - Ревматизм, с частыми обострениями процесса, митральный порок сердца, мерцательная аритмия тахисистолическая форма, НК IIА ст. В течение 2-х недель, по назначению участкового врача принимала дигоксин 0,25 мг 3 раза в сутки, бициллин-3, ортофен, триампур.

1. С чем связано общее ухудшение состояния больной?
2. Обосновано ли назначение гликозидов у больной? Правильно ли проводилась дигитализация? Обоснуйте ответ.
3. Ваша дальнейшая тактика. Какая комбинация лекарственных средств наиболее перспективна в лечении сердечной недостаточности? Обоснуйте выбор препаратов.
4. Какая группа препаратов, применяемая для лечения СН противопоказана данной больной?
5. Укажите причины противопоказаний к выбранной группе?

#### ЗАДАЧА № 5.

Больной И., 60 лет, с диагнозом: Ревматическая болезнь сердца, рецидивирующий ревмокардит, митральный порок сердца с преобладанием недостаточности, ХСН II А ст, ФК III был назначен дигоксин в умеренном темпе дигитализации. Больной регулярно производилось снятие ЭКГ /2 раза в день/. На 3 день приема на ЭКГ – удлинение PQ, корытообразный ST.

1. Что необходимо предпринять в данном случае?
2. Индивидуальная насыщающая доза в данном случае:

3. Индивидуальная поддерживающая доза:
4. Укажите наиболее оптимальный критерий эффективности и безопасности терапии:
5. С учетом НК IIА, ФК III какие диуретики показаны больной? Какая комбинация лекарственных средств наиболее перспективна в лечении сердечной недостаточности? Обоснуйте выбор препаратов.

Литература:

1. Аляви А.Л., Камилова У.К., Расулова Д.З. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Ташкент 2016. С.196.
2. Кардиология в схемах и таблицах, перевод с англ. М.,2013.
3. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. М., 2018. 936 б.
4. Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 год. Российский

кардиологический журнал 2022;27(2):4820:97-105. doi:10.15829/1560-4071-2022-482.

5. Саидова Ш.А., Якубов А.В, Пулатова Н.И. «Клиническая фармакология кардиотонических лекарственных средств» 2017г.
6. Armstrong P, Pieske B, Anstrom K, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020;382:1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2018. Eur Heart J, 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Lopez-Azor JC, Vicent L, Valero-Masa MJ, et al. Safety of sacubitril/valsartan initiated during hospitalization: data from a non-selected cohort. ESC Heart Fail. 2019;6(6):1161-6. doi:10.1002/ehf2.125.
9. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
10. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med, 2014; 370: 1383-1392.

Интернет-источники: [www.tma.uz](http://www.tma.uz), [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz), [medinfa.ru](http://medinfa.ru),  
[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru), [www.heart.org](http://www.heart.org).