



Возможности медикаментозной терапии при хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний. Ее распространенность в общей популяции в среднем составляет 1-2% и достигает 10% у лиц пожилого и старческого возраста. Следует признать, что несмотря на серьезные достижения в лечении кардиоваскулярной патологии, распространенность ХСН в последние десятилетия не только не уменьшается, но и неуклонно растет. Это в первую очередь связано с увеличением продолжительности жизни и старением населения развитых стран мира.

Прогноз при ХСН является относительно неблагоприятным независимо от ее этиологии. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что больше половины больных с ХСН умирают в течение 5 лет после установления диагноза. К сожалению, возможности медикаментозной терапии при данном заболевании весьма ограничены. В этой публикации мы представляем краткое изложение того небольшого количества систематических обзоров Кокрановского сотрудничества, которые посвящены возможностям медикаментозной терапии при ХСН и опубликованы до настоящего времени. Обзоры по применению таких препаратов для лечения ХСН, как нитраты, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики, дигоксин, блокаторы кальциевых каналов, находятся пока на разных этапах подготовки.

Антикоагулянты в лечении пациентов с ХСН и синусовым ритмом

Больные с ХСН относятся к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (инсульт, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), эмболия периферических артерий), которые наряду с коронарными ишемическими событиями способствуют дальнейшему прогрессированию СН. Длительный прием пероральных антикоагулянтов показал свою эффективность в предупреждении тромбоэмболических осложнений у отдельных категорий больных, включая пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий, хотя в действительности пероральные антикоагулянты можно использовать в более широкой популяции больных с ХСН. Цель данного обзора – оценить возможности пероральных антикоагулянтов в снижении риска смерти и частоты серьезных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ХСН и синусовым ритмом.

В анализ включали РКИ, в которых пероральные антикоагулянты сравнивали с контролем и плацебо у взрослых пациентов с ХСН, при этом длительность лечения должна составлять не менее одного месяца. Для оценки профиля безопасности этой группы препаратов использовали также результаты нерандомизированных исследований.

В одном пилотном РКИ сравнивали варфарин, ацетилсалициловую кислоту (АСК) с отсутствием анти-тромботической терапии, в другом масштабном РКИ – варфарин с дезагрегантами (АСК, клопидогрел). Также обнаружены три небольших проспективных контролируемых исследования с применением варфарина у пациентов с ХСН, однако они были проведены более 50 лет назад и применявшиеся в них методы оценки не соответствуют современным стандартам.

В целом было показано, что пероральные антикоагулянты более эффективны по сравнению с контролем в отношении снижения общей смертности (ОР=0,64; 95% ДИ 0,45-0,9) и частоты кардиоваскулярных событий (ОР=0,26; 95% ДИ 0,16-0,43).

Четыре ретроспективных нерандомизированных когортных исследования и четыре обсервационных исследования с применением антикоагулянтов у пациентов с ХСН включали существенно отличающиеся популяции больных и показали противоречивые результаты.

Авторы обзора отмечают, что, по данным нескольких РКИ и обсервационных исследований, применение пероральных антикоагулянтов по сравнению с контролем ассоциируется со снижением риска смерти и кардиоваскулярных событий у пациентов с ХСН. Однако полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Сегодня пероральные антикоагулянты рекомендуют применять у определенных групп больных с ХСН (в первую очередь с фибрилляцией предсердий), в то время как в пользу рутинного применения этих препаратов у пациентов с ХСН и сохранным синусовым ритмом убедительных доказательств нет.

Lip G.Y., Gibbs C.R., Cochrane Database Syst Rev. 2004; (4): CD003336

Диуретики

Диуретики считают препаратами первой линии в лечении ХСН, поскольку препараты этой группы обеспечивают существенное уменьшение выраженности симптомов заболевания. В то же время влияние диуретиков на прогрессирование ХСН и выживаемость пациентов долгое время оставалось неясным. Цель данного обзора – оценка преимуществ и недостатков диуретиков в лечении пациентов с ХСН. В анализ включили двойные слепые рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых диуретики в виде монотерапии сравнивали с плацебо или другими препаратами, применяемыми для лечения пациентов с ХСН (ингибиторы АПФ, дигоксин).

По состоянию на июнь 2008 г. найдено 14 РКИ (n=525), соответствующих критериям включения, в том числе 7 плацебо-контролируемых исследований, еще семь посвящены сравнению эффективности и безопасности диуретиков и других препаратов для лечения ХСН.

Общую смертность оценивали в трех из семи плацебо-контролируемых РКИ (n=202). Этот показатель оказался существенно ниже в группах пациентов, принимавших диуретики, по сравнению с группами контроля (относительный риск (ОР) =0,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,07-0,83; p=0,02). Установлено, что при назначении диуретика 1000 пациентам с ХСН можно предотвратить приблизительно 80 смертей в течение периода наблюдения. Вероятность ухудшения течения СН по данным двух РКИ (n=169) также была существенно ниже на фоне применения диуретиков (ОР=0,07; 95% ДИ 0,01-0,52; p=0,01). В четырех РКИ, где диуретики сравнивали с другими препаратами для лечения ХСН (n=91), первые на 28-33% повышали толерантность пациентов к физической нагрузке (взвешенная разница средних 0,72; 95% ДИ 0,40-1,04; p<0,0001).

Таким образом, имеющиеся сегодня данные, полученные в нескольких небольших исследованиях, показывают, что применение традиционных диуретиков у пациентов с ХСН способствует снижению риска смерти и ухудшения течения заболевания по сравнению с плацебо. По сравнению с другими препаратами для лечения ХСН диуретики могут повышать переносимость физической нагрузки. Однако в связи с целым рядом ограничений (небольшой масштаб и продолжительность (4-24 недели) включенных в анализ исследований, средний возраст пациентов, составивший 59 лет, и др.) требуется проведение дальнейших исследований, в которых будут подтверждены преимущества диуретиков при ХСН.

Faris R. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25; (1): CD003838

Ингибиторы фосфодиэстеразы 3 типа

Установлено, что применение вазодилаторов, ингибиторов АПФ, β-блокаторов и спиронолактона

ассоциируется с увеличением продолжительности жизни больных с ХСН. Еще одна стратегия лечения ХСН заключается в усилении инотропной функции (сократимости) миокарда с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы 3 типа и сердечных гликозидов. Данный обзор посвящен оценке эффективности и безопасности применения у больных ХСН ингибиторов фосфодиэстеразы 3 типа – препаратов, повышающих внутриклеточную концентрацию аденозинмонофосфата, кальция и обладающих в связи с этим положительным инотропным эффектом (амринон, милринон, эноксимон и др.).

По состоянию на декабрь 2003 г. найдено 21 РКИ (n=8404), в которых ингибиторы фосфодиэстеразы 3 типа сравнивали с плацебо у пациентов с ХСН (период наблюдения составил 3 месяца и более). В этих исследованиях применяли четыре специфических деривата и восемь различных молекул ингибиторов фосфодиэстеразы III.

Было показано, что по сравнению с плацебо применение этих препаратов ассоциируется с достоверным 17% увеличением смертности (ОР=1,17; 95% ДИ 1,06-1,3; p<0,001). Кроме того, ингибиторы фосфодиэстеразы 3 типа существенно повышали кардиальную смертность, риск внезапной смерти, развития аритмий и головокружений. Следует отметить, что повышение общей смертности на фоне терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 3 типа отмечалось независимо от сопутствующего применения или неприменения вазодилаторов, тяжести СН, от того, какие дериваты или молекулы ингибиторов фосфодиэстеразы 3 типа использовались.

Таким образом, результаты обзора указывают на способность ингибиторов фосфодиэстеразы 3 типа повышать по сравнению с плацебо смертность пациентов с ХСН. Кроме того, имеющиеся сегодня данные не подтвердили гипотезу о том, что повышение смертности на фоне терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 3 типа может быть обусловлено сопутствующим применением сосудорасширяющих препаратов. Следовательно, длительное применение ингибиторов фосфодиэстеразы 3 типа у пациентов с ХСН необходимо исключить.

Amsallem E. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25; (1): CD002230

Сердечные гликозиды у пациентов с ХСН и синусовым ритмом

Гликозиды наперстянки применяют для лечения застойной СН уже более 200 лет. Предыдущий систематический обзор литературы, посвященный изучению эффективности и безопасности сердечных гликозидов при ХСН, опубликован в 1990 году. С тех пор было проведено несколько важных исследований по этой проблеме, что потребовало проведения нового анализа. Цель данного обзора заключалась в оценке эффективности безопасности сердечных гликозидов у пациентов с ХСН и нормальным синусовым ритмом, с различной степенью тяжести и продолжительностью заболевания.

Найдено 13 РКИ (n=7896), в которых сердечные гликозиды сравнивали с плацебо в лечении ХСН. В каждом из этих исследований приняли участие не менее 20 взрослых пациентов с ХСН и сохранным синусовым ритмом, длительность курса лечения составила не менее 7 недель. В анализ не включали исследования, в которых распространенность фибрилляции предсердий превышала 2%, а также те, в которых нарушение функции сердца у пациентов могло быть вызвано аритмией или же имелись другие потенциально обратимые причины застойной СН (острый коронарный синдром, инфаркт).

Смертность в группах больных с ХСН, принимавших сердечные гликозиды, оказалась сопоставимой с контролем, хотя лечение этими препаратами ассоциировалось с более низкой частотой госпитализаций и меньшим риском ухудшения течения заболевания. В наиболее масштабном исследовании по применению сердечных гликозидов у пациентов с ХСН было продемонстрировано существенное увеличение смертности от кардиальных причин на фоне применения этих препаратов

(возможно, за счет развития аритмий). В целом следует отметить, что приведенные данные получены в исследованиях, проведенных еще до начала широкого применения β-блокаторов у пациентов с ХСН.

Таким образом, имеющиеся сегодня данные позволяют считать сердечные гликозиды полезными в лечении пациентов с ХСН и нормальным синусовым ритмом. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят определить оптимальные дозы этих препаратов у данной категории больных и оценить их преимущества в лечении ХСН в эру β-блокаторов.

Hood W.B. Jr. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2004; (2): CD002901

Стимуляторы эритропоэза в лечении анемии у пациентов с ХСН

Анемия – достаточно распространенное сопутствующее патологическое состояние у больных с ХСН (12-55% случаев). Ее наличие ассоциируется с ухудшением течения основного заболевания и увеличением смертности. Стимуляторы эритропоэза в комбинации с препаратами железа традиционно используют для лечения анемии при хронической патологии почек и онкологических заболеваниях. Цель данного обзора – оценить преимущества и риски применения препаратов этой группы у пациентов с анемией, развившейся на фоне ХСН.

По состоянию на октябрь 2008 г. обнаружили 11 РКИ (n=794), в которых у пациентов с ХСН применяли стимуляторы эритропоэза в комбинации или без препаратов железа, из них 9 исследований – плацебо-контролируемые, в том числе 5 – с двойным ослеплением.

Было показано, что по сравнению с контролем терапия стимуляторами эритропоэза достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, что проявляется в увеличении пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (+69,3 м; 95% ДИ 17,0-121,7; p=0,009) и времени выполнения дозированной физической нагрузки (+96,8 с; 95% ДИ 5,2-188,4; p=0,04). Преимущества терапии стимуляторами эритропоэза отмечены также при оценке таких показателей, как пиковое потребление кислорода VO₂ (+2,29 мл/кг/мин, p=0,007), функциональный класс по NYHA (-0,73, p<0,001), фракция выброса левого желудочка (+5,8%, p<0,001), уровень натрийуретического пептида типа В (-226,99 нг/мл, p<0,001), показателей качества жизни, уровня гемоглобина (+19,8 г/л, p<0,0001). Также отмечено достоверное снижение частоты госпитализаций, связанных с СН (ОР=0,62; 95% ДИ 0,44-0,87), и общей смертности (ОР=0,61, 95% ДИ 0,37-0,99). Частота нежелательных реакций на фоне применения стимуляторов эритропоэза была сопоставима с контролем, однако следует отметить, что исследования, на основании результатов которых сделан такой вывод, не были масштабными и продолжительными.

Таким образом, метаанализ результатов небольших РКИ подтвердил, что применение стимуляторов эритропоэза у пациентов с симптоматической ХСН и анемией легкой степени (уровень гемоглобина более 100 г/л) сопровождается повышением уровня гемоглобина, увеличением толерантности к физической нагрузке, уменьшением выраженности симптомов и оказывает благоприятное влияние на прогноз основного заболевания. Необходимы более продолжительные и хорошо спланированные исследования, в которых будут оценены эффективность и безопасность различных доз стимуляторов эритропоэза, оптимальные целевые уровни гемоглобина и целесообразность дополнительного применения препаратов железа.

Ngo K. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD007613

Подготовила **Наталья Мищенко**

