

А.В. Бильченко, д.м.н., проректор по научной работе, профессор кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью: от рекомендаций к клинической практике

В период с 1980 по 2000 год в индустриально развитых странах было достигнуто значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и увеличение средней продолжительности жизни на 20-25 лет. Проведенный анализ факторов, позволивших достичь такого результата в различных регионах мира, показал, что этому в значительной мере способствовало назначение статинов всем больным, которым они показаны (24%), лучший контроль артериального давления (АД; 20%) и отказ от курения (12%). Следующими по значению факторами были улучшение лечения больных инфарктом миокарда (ИМ; 10%) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН; 9%) (рис. 1) [1].

Эти результаты в лечении больных с ХСН были достигнуты за счет применения ИАПФ, поскольку широкое использование у больных с ХСН β -блокаторов началось после 2000 г.

В течение последнего десятилетия наблюдалось снижение частоты госпитализаций вследствие декомпенсации ХСН на 31%, тем не менее смертность больных от этого заболевания снизилась незначительно, составляя не менее 30% в течение года [2]. Это свидетельствует о том, что эра использования β -блокаторов не повлияла значительно на выживаемость больных с ХСН, несмотря на впечатляющие результаты, полученные в рандомизированных исследованиях. Причина этого – сложность использования β -блокаторов у больных с ХСН в реальной клинической практике и наличие у больных противопоказаний, в результате чего только меньшая часть больных принимает их в адекватных дозах.

Лечение больных с ХСН должно заключаться не только в устранении симптомов, но и в замедлении прогрессирования заболевания. Соответственно, терапия ХСН не ограничивается стимуляцией экскреции соли и воды, но в первую очередь направлена на ограничение активации нейрогуморальных систем и локальных процессов дезадаптации, таких как нарушение функции эндотелия, активация цитокинов, процесса апоптоза и, как следствие, повреждения миокарда. Одним из ведущих звеньев патогенеза ХСН является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой

Следует подчеркнуть, что речь идет о лечении больных ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), определяемой по уменьшению фракции выброса (ФВ) с помощью УЗИ сердца. Несмотря на все недостатки использования ФВ как основного показателя при оценке систолической функции, на данный момент отсутствует альтернатива данному методу, которую можно было бы широко использовать в реальной клинической практике. Целесообразность использования такого подхода сложилась исторически на основании результатов крупных рандомизированных исследований, в которых использовалась ФВ для оценки систолической функции. Эти исследования показали, что у больных с ХСН со сниженной ФВ блокада РААС и симпатoadренальной системы значительно улучшает прогноз и клиническое течение заболевания, в то время как у больных с «нормальной» ФВ этот подход к терапии не дал существенных результатов [5, 6].

Важно также то, что тяжесть симптомов ХСН (функциональный класс, ФК, по NYHA) плохо коррелирует с ФВ [2].

Больные ХСН с «сохраненной» систолической функцией имеют ФВ >50%. В отношении того, при каком уровне ФВ расценивать «снижение» систолической функции,

(болосное или медленное введение, использование низких или высоких доз) ни на устранение симптомов, ни на функцию почек у больных с ХСН [8]. Однако применение диуретиков в высоких дозах в периоде декомпенсации приводит к достоверному уменьшению выживаемости больных на протяжении 6 мес [9]. Применение высоких доз диуретиков также опасно развитием метаболических нарушений, аритмий и внезапной смерти. Поэтому целесообразно поэтапное увеличение дозы диуретика до достижения минимальной эффективной и обучение больных подбору доз диуретиков в зависимости от их состояния. Больные, принимающие мочегонные средства, должны также вести учет принятой и выделенной жидкости. Резистентность к терапии диуретиками наблюдается у 10-20% больных и требует коррекции дозы, комбинирования петлевых, тиазидных диуретиков с антагонистами альдостерона или этикриновой кислотой. В некоторых случаях замена петлевого диуретика (например, фуросемида на торасемид) позволяет добиться клинического эффекта. Для повышения эффективности диуретической терапии необходимо ограничение потребления соли и воды.

Рекомендации ESC (2012) предлагают использовать фуросемид или торасемид для лечения больных с ХСН. Фуросемид широко применяется у больных с ХСН, хотя было показано, что торасемид обладает меньшей вариабельностью биодоступности и более длительным периодом действия, чем фуросемид. Гораздо важнее, что исследования, сравнивавшие фуросемид и торасемид, показали преимущество торасемида по влиянию на течение ХСН. Так, по данным метаанализа всех известных исследований, использование торасемида привело к достоверному уменьшению по сравнению с фуросемидом частоты повторных госпитализаций на 59% и госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин – на 23%. Наблюдалась также тенденция к снижению общей смертности на 14% (рис. 2) [10].

Преимущества торасемида объясняют тем, что его механизм действия не ограничивается диуретическим эффектом. Он также обладает способностью блокировать минералокортикоидные рецепторы. С данным механизмом действия связывают



А.В. Бильченко

интенсивно изучаемое в последнее время позитивное влияние торасемида на ремоделирование ЛЖ и замедление процессов развития фиброза у больных с ХСН. Способность блокировать альдостероновые рецепторы также важна у больных, которые не получают по тем или иным причинам антагонисты альдостерона [11].

Диуретики широко применяются для лечения больных с ХСН, их получают по данным реестров и когортных исследований до 80% больных.

Одновременно с диуретической терапией всем больным, не имеющим противопоказаний, необходимо назначение ИАПФ. Всем больным с ХСН со сниженной систолической функцией вне зависимости от ее этиологии и ФК показаны ИАПФ, также они показаны больным с асимптоматической дисфункцией ЛЖ. ИАПФ у больных с ХСН не только улучшают клиническое течение заболевания и благоприятно влияют на гемодинамические параметры, но и, по данным метаанализа плацебо-контролируемых исследований, опубликованного более 10 лет назад, снижают смертность, количество повторных ИМ и госпитализаций в связи с ухудшением течения заболевания.

Эффекты ИАПФ были изучены в 5 крупных плацебо-контролируемых исследованиях (с применением каптоприла, эналаприла (2 исследования), рамиприла и трандолаприла). Так, в исследовании AIRE (2006) больные с верифицированным ИМ и ХСН получали 2,5-5 мг рамиприла, группа сравнения – плацебо в течение 15 мес. Общая смертность у больных, получавших рамиприл, снизилась на 27%, риск внезапной смерти – на 30% ($p=0,011$). Наблюдалась недостоверная тенденция к снижению риска смерти от декомпенсации ХСН на 18% [12].

Другие ИАПФ не изучались в плацебо-контролируемых исследованиях по этическим причинам, поскольку этическими комиссиями не может быть дано разрешение

№	Тактика
1	При наличии симптомов задержки жидкости – диуретики
2	Добавить ИАПФ (или сартаны при непереносимости ИАПФ)
3	Титровать β -блокаторы
4	Если ФК остается II-IV, ФВ <35, добавить антагонисты минералокортикоидных рецепторов
5	Если ФК остается II-IV, ФВ <35, ЧСС >70, добавить ивабрадин
6	Если ФК остается II-IV, ФВ <35, направление на хирургическое лечение

(РААС) и симпатoadренальной систем, блокирование которых составляет основу современной концепции терапии ХСН с нарушенной систолической функцией [3].

Такой подход к лечению ХСН позволяет улучшить течение заболевания и продлить жизнь больных с ХСН. Именно такой подход положен в основу новых европейских рекомендаций (2012) по лечению больных с острой и хронической сердечной недостаточностью [4].



Рис. 1. Вклад различных факторов в снижение сердечно-сосудистой смертности в индустриально развитых странах в период с 1980 по 2000 год [1]

нет до сих пор единого мнения, поскольку практически во все исследования включались больные с ФВ <35%. Поэтому определение ХСН со сниженной систолической функцией при ФВ <40% или <45% является допущением экспертов. В настоящее время нет данных, основанных на доказательствах, об эффективности предлагаемых методов терапии у больных с ФВ от 35 до 50%.

У больных со сниженной систолической функцией новые рекомендации ESC (2012) предлагают использовать достаточно стройный алгоритм подбора терапии (табл.).

Лечение больного ХСН с признаками задержки жидкости начинается с их устранения с помощью диуретиков. Диуретики улучшают симптоматику ХСН и качество жизни пациента. Влияние их на выживаемость больных с ХСН не изучено в крупных плацебо-контролируемых исследованиях. Однако опубликованный недавно метаанализ 14 небольших исследований показал, что диуретики достоверно улучшали выживаемость и течение ХСН в плацебо-контролируемых исследованиях, и даже при сравнении с ИАПФ достоверно улучшали толерантность к физическим нагрузкам [7].

У больных с ХСН и симптомами задержки жидкости препаратами выбора остаются петлевые диуретики. Не было выявлено различий влияния режимов терапии

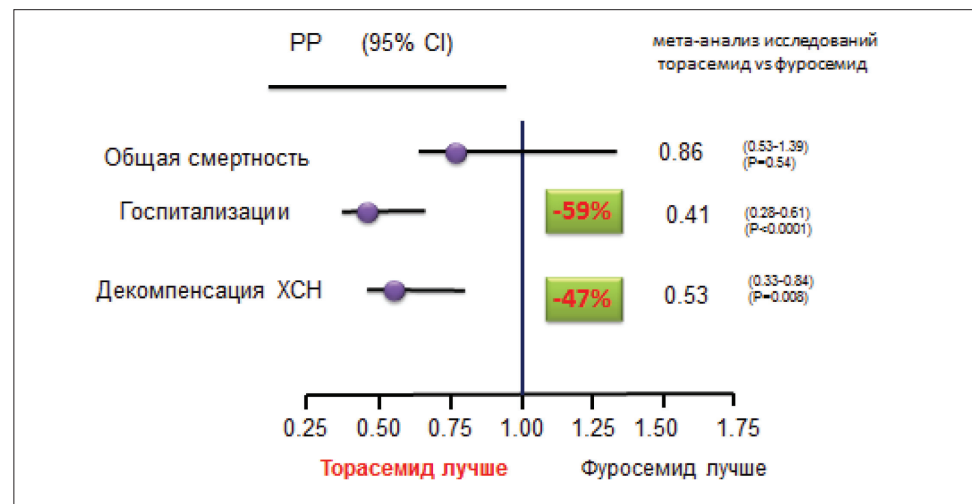


Рис. 2. Сравнение торасемида и фуросемида у больных с ХСН по данным метаанализа исследований [10]

на использование плацебо у больных с систолической ХСН, учитывая впечатляющие результаты, полученные в пяти исследованиях и включение ИАПФ как обязательного компонента в терапию таких больных.

Принимая во внимание отсутствие информации, основанной на доказательствах в отношении ИАПФ, не изучавшихся в плацебо-контролируемых исследованиях, до настоящего времени продолжается дискуссия, можно ли говорить о классовом эффекте ИАПФ у больных с систолической ХСН или нужно использовать только те ИАПФ, которые подтвердили свою эффективность по данным крупных плацебо-контролируемых исследований.

Ответ на этот вопрос пытались получить в большом количестве когортных сравнительных исследований, как ретроспективных, так и проспективных, либо с использованием баз данных реестров больных с ХСН. Наиболее крупное проспективное исследование было проведено в Канаде. У 43 316 больных с ХСН изучалось влияние различных ИАПФ на смертность в сравнении с рамиприлом, как наиболее часто применяемым в мире ИАПФ [13]. По данным этого исследования, смертность не отличалась достоверно при применении лизиноприла, фозиноприла, квинаприла, цилазаприла и периндоприла по сравнению с референтным препаратом – рамиприлом. При использовании эналаприла или каптоприла у больных с ХСН смертность была достоверно выше (рис. 3).

Терапия ИАПФ должна начинаться с низких доз для предотвращения развития гипотензии. Затем доза повышается до максимальной переносимой один раз в 3-7 дней. Применение максимальной переносимой дозы ИАПФ – принципиально важный момент, поскольку была показана четкая зависимость эффекта от применяемой дозы. В целом ИАПФ получает меньшее количество больных с систолической ХСН, чем диуретики (70-75% больных).

Следующим шагом необходимо титровать дозы β-блокатора в добавление к диуретикам и блокатору РААС. Дополнительное снижение смертности на 35%, а внезапной кардиальной смерти – на 40% является абсолютно доказанным [14]. β-Блокаторы должны назначаться всем больным с ХСН при отсутствии противопоказаний, поскольку они обладают наиболее выраженным положительным влиянием на выживаемость этих больных. Однако применение β-блокаторов затруднено необходимостью длительного титрования и ухудшением симптоматики на начальных этапах терапии. Начинать титрование β-блокаторов необходимо с минимальных доз, увеличивая дозу препаратов пошагово с интервалом не менее чем в две недели. При ухудшении симптоматики необходимо временно или снизить дозу β-блокатора, или увеличить дозу диуретика. Отмена β-блокатора в связи с декомпенсацией ухудшает прогноз [15].

Лечение β-блокаторами рекомендуется начинать на фоне приема ИАПФ и диуретика, при отсутствии у больного симптомов задержки жидкости. Тактика назначения

вначале β-блокаторов, а затем блокаторов РААС, изучавшаяся в исследовании CIBIS III, незначительно улучшает выживаемость пациентов с ХСН, однако ухудшает клиническое течение заболевания, увеличивая количество госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [16]. В связи с этим начальная терапия β-блокатором бисопрололом может быть рекомендована только больным с систолической ХСН, у которых отсутствуют признаки клинически значимой задержки жидкости в организме. Такой подход к терапии ХСН ставит перед врачом более сложные клинические задачи и требует более тщательного контроля за состоянием больных. Сложности использования β-блокаторов способствуют тому, что в реальной клинической практике их получает меньше половины больных с систолической ХСН, по данным большого количества специальных исследований.

Рекомендации ESC (2012) по лечению больных с острой и хронической сердечной недостаточностью больше внимания, чем раньше, уделяют применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с систолической ХСН. Это обосновано результатами недавно опубликованных исследований с применением данной группы препаратов [17]. В этих исследованиях антагонисты минералокортикоидных рецепторов применялись у больных с систолической ХСН с ФВ менее 35% в добавление к стандартной терапии. В связи с этим рекомендации ESC (2012) по лечению больных с острой и хронической сердечной недостаточностью не предлагают использовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов у всех больных с систолической ХСН, а только в соответствии с данными доказательной медицины. Если у больного, получающего терапию диуретиками, блокаторами РААС и β-блокаторами в максимальных переносимых дозах, сохраняются симптомы и ФК II-IV при ФВ менее 35%, то к терапии добавляются антагонисты минералокортикоидных рецепторов. В реальной клинической практике, по данным когортных исследований и реестров больных с ХСН, антагонисты минералокортикоидных рецепторов получают менее трети больных.

При непереносимости антагонистов минералокортикоидных рецепторов альтернативой может быть применение сартанов в добавление к ИАПФ и β-блокаторам.

Тот же подход, что и в отношении антагонистов минералокортикоидных рецепторов, используется и в рекомендациях по применению ивабрадина. Он назначается, если у больного на фоне терапии диуретиками, блокаторами РААС и β-блокаторами в максимальных переносимых дозах в комбинации с антагонистом минералокортикоидных рецепторов сохраняются симптомы и ФК II-IV при ФВ менее 35% при ЧСС более 70 [4].

Если больной получает всю перечисленную терапию и у него сохраняются симптомы и ФК II-IV, необходимо направление больного на хирургическое лечение.

Уменьшается роль дигоксина в лечении больных с ХСН, поскольку он уступал по

данному сравнительных исследований ИАПФ и β-блокаторам по влиянию на прогноз. Дигоксин в комбинации с диуретиками можно использовать в лечении больных тяжелой ХСН (III-IV ФК) с постоянной тахисистолической формой мерцательной аритмии, однако β-блокаторы более эффективны для контроля ритма у таких больных [18]. У больных с систолической ХСН с ФВ <40% и синусовым ритмом также можно использовать дигоксин при невозможности назначения β-блокаторов [19].

Несмотря на успехи в лечении, смертность больных с ХСН остается очень высокой.

Одна из причин этого – то, что половина больных с ХСН имеет диастолическую дисфункцию. Больные ХСН с сохраненной систолической функцией старше по возрасту, в большинстве это женщины с абдоминальным ожирением. Этиологической причиной развития ХСН у них чаще бывает не ишемическая болезнь сердца, а артериальная гипертензия и/или фибрилляция предсердий [20]. Больные с ХСН с сохраненной систолической функцией имеют лучший прогноз [21], однако проблема состоит в том, что мы не умеем на него влиять. Методы лечения, основанные на блокаде РААС и симпатoadrenalной системы, высокоэффективны у больных с систолической дисфункцией, не принесли результата в исследованиях у больных ХСН с сохраненной систолической функцией.

Следующая проблема – до сих пор встречающийся в Украине традиционный подход к терапии ХСН, основанный на применении комбинации диуретиков и дигиталиса без назначения препаратов, влияющих на нейрогуморальные механизмы развития и уменьшающих смертность у больных ХСН со сниженной систолической функцией. Даже если больному с ХСН назначаются ИАПФ и β-блокаторы, то в большинстве случаев – в неадекватно

низких дозах, которые не обеспечивают желаемого клинического эффекта.

Кроме того, при лечении больных с ХСН распространено широкое применение препаратов, для которых отсутствуют доказательства их эффективности: гепарина, эуфилина, метаболических препаратов или же препаратов, назначения которых следует избегать, таких как нестероидные противовоспалительные препараты.

Также нужно помнить, что у больных с тяжелой ХСН изменяется прогностическое значение традиционных факторов риска, таких как повышение АД и дислипидемия [22]. Чем выше уровень АД и холестерина, тем достоверно лучше выживаемость больных с умеренной и тяжелой ХСН.

Если в отношении применения статинов у больных с умеренной и тяжелой ХСН уже сформировалось мнение экспертов о том, что такая терапия малоэффективна, то в отношении коррекции артериальной гипертензии сохраняется рекомендация снижения АД, которое остается повышенным при применении стандартной терапии, включающей диуретик, ИАПФ, β-блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов. Данная рекомендация не имеет доказательной базы и ее авторы ссылаются на то, что перечисленные препараты базисной терапии ХСН являются одновременно и антигипертензивными, снижающими АД у больных с ХСН. Однако было показано отсутствие связи эффекта стандартной терапии ХСН со снижением АД.

В целом применение терапии, основанной на доказательствах, позволяет значительно улучшить прогноз у больных с систолической ХСН. Обязательным является назначение ИАПФ больным ХСН со сниженной ФВ при отсутствии противопоказаний. Золотым стандартом ИАПФ в лечении больных ХСН в большинстве стран мира остается рамиприл.

Список литературы находится в редакции.

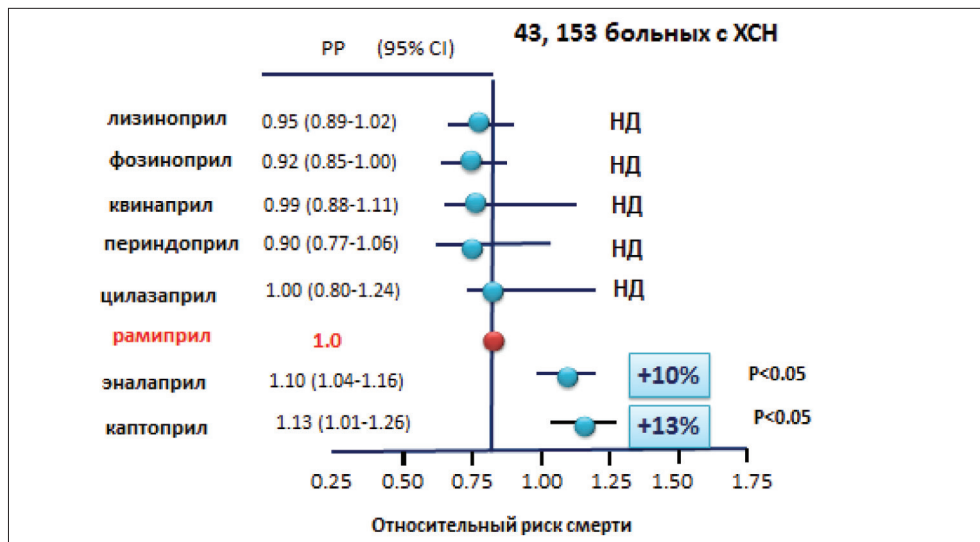


Рис. 3. Сравнение влияния различных ИАПФ на выживаемость больных с ХСН

ПОДВІЙНИЙ УДАР ПО АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ЛІКАРІВ (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики)



ТОРСІД (ТОРАСЕМІД). Р. П. МОЗ України № UA/9173/01/01 дiє до 27.11.2013, № UA/9173/01/02 дiє до 27.11.2013, № UA/9173/02/01 дiє до 27.11.2013, № UA/9173/01/02 дiє до 27.11.2013. Показання. Есенціальна гіпертензія. Лікування та профілактика рецидивів набряків та/або в'ялості. Побічні реакції. З боку серцево-судинної системи: порушення водного та електролітного балансу (гіповолемія, гіпокаліємія, гіпомагніємія), артеріальна гіпотензія. З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена втомилюваність, судороги м'язів. З боку травного тракту: запор, нудота, блювання, біль у шлунку, діарея. З боку сечовидільної системи: у пацієнтів з розладами сечовивідіння (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) інтенсивне сечовидіння може призводити до затримки сечі, надмірного розтягнення сечового міхура. Фармакодинаміка. Основний механізм діуретичної дії зумовлений зворотним зв'язуванням із котранспортером Na⁺-K⁺-ATPase в апікальній частині петлі Генле, внаслідок чого зменшується або повністю припиняється різнорівнева реабсорбція іонів натрію і хлору у висхідній частині петлі Генле, зменшується осмотичний тиск внутрішньоклітинної рідини і реабсорбція води. Усуває набряки, чинить антигіпертензивну дію, яка зумовлена зменшенням периферичного опору судин за рахунок зниження вмісту альбуміну в капілярі у клітинках м'язового шару артерій і нормалізації порушеного електролітного балансу. Внаслідок цього зменшується контрактильність і реакція судин на вазопресорні речовини організму, зокрема катехоламіни. Покращує умови роботи серця за рахунок зниження перед- та післянавантаження. Після перорального застосування максимальна діуретична дія триває 1-3 години, а діуретичний ефект зберігається протягом майже 12 годин. Плотензієзна дія торасеміду розвивається поступово упродовж першого тижня і досягає максимуму на початку 12 тижнів. Категорія відпуску: за рецептом. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

РАМІПРИЛ (РАМІПРИЛ). Р. П. МОЗ України № UA/10982/01/02 дiє до 01.09.2015, № UA/10982/01/03 дiє до 01.09.2015, № UA/10982/01/04 дiє до 01.09.2015. Показання. Артеріальна гіпертензія (як монотерапія або у комбінації з іншими гіпотензивними препаратами, наприклад, діуретиками та антагоністами кальцію). Застійна серцева недостатність (також у комбінації з діуретиками). Застійна серцева недостатність, що виникла протягом перших декількох днів після гострого інфаркту міокарда. Ненадбачена або діабетична явна клубочкова або початкова нефропатія. Зниження ризику інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті у пацієнтів з підвищеним серцево-судинним ризиком. Побічні реакції. З боку серцево-судинної системи: часто – артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе. З боку дихальної системи: часто – непродуктивний подразнюючий кашель, броніт, синусит. З боку травного тракту: печінки і підшлункової залози: часто – запалення у ротній порожнині та шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, диспепсія, діарея, нудота, блювання. З боку нервової системи, органів чуття і пошкодження: часто – головний біль, запаморочення. Рідко: з боку шкіри: часто – висипання, свербіж, кропив'янка. Міжвоношлункові розлади та розлади з боку слухової тканини: часто – м'язові спазми, міалгія. Розлади метаболізму та харчування: часто – підвищення рівня калію в крові. Залізний розлад: часто – біль у грудній клітці, астенія. Фармакодинаміка. Раміпріл – антигіпертензивний засіб, інгібітор АПФ. Пригнічує синтез ангіотензину II, препарат знижує його вазоконстрикторну дію і стимулює вплив на секрецію альдостерону. Підвищує активність реніну в плазмі, а також інгібує метаболізм брадикиніну. Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні рамиприлом спостерігається через 3-4 тижні. При довготривалій терапії він зберігається протягом 2 років. У пацієнтів, що мають підвищений серцево-судинний ризик через наявність захворювань судин або цукрового діабету, рамиприл знижує частоту виникнення інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті. Крім того, раміпріл зменшує загальну смертність і виникнення потреби в ревазукарізації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміпріл знижує ризик розвитку нефропатії в загальній групі пацієнтів хворих на діабет. Раміпріл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігалися у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормальним тиском. Категорія відпуску: за рецептом. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник: ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63, тел. (044) 239 19 44 | www.farmak.ua