**ТЮМЕНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С КУРСОМ ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

**РЕФЕРАТ**

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Исполнитель:

Аспирант IV года

заочного обучения

Трошина И. А.

Научный руководитель:

д.м.н. профессор Медведева И.В.

*1997г.*

За последние 15 лет произошли значительные изменения в оценке эффективности лекарств, применяемых при сердечной недостаточности. Современный подход заключается в том, чтобы оценивать не острый эффект препарата в отношении показателей гемодинамики, а его влияние на симптомы заболевания и выживаемость. 15 лет назад при лечении сердечной недостаточности основное внимание обращалось на усиление насосной функции сердца с помощью инотропных лекарственных препаратов. Тогда мало кто предполагал, что ингибиторы АПФ окажутся эффективными у таких больных Сейчас же эти препараты считаются наиболее перспективными для лечения сердечной недостаточности, в то время как инотропные средства практически перестали применяться.

Данные о влиянии различных видов лечения на динамику симптомов сердечной недостаточности и выживаемость больных суммированы в табл. 10. Речь идет только о систолической сердечной недостаточности. Что касается изолированной диастолической сердечной недостаточности, то общепринятых методов ее лечения пока не существует.

**ДИУРЕТИКИ**

Диуретики, и в первую очередь петлевые, остаются препаратами первого ряда при лечении больных с сердечной недостаточностью. Их следует назначать таким образом, чтобы устранить задержку избытка жидкости, не вызывая при этом дегидратации. Подбор дозы диуретика возможен лишь в процессе клинического наблюдения за исчезновением признаков легочного застоя, отеков на голенях и набухших шейных вен при отсутствии симптомов дегидратации (например, ортостатической гипотонии) или ухудше ния функции почек.

 Диуретики сегодня остаются средствами пер-вого ряда в лечении сердечной недостаточности, независимо от ее тяжести. Не оказывая прямого влияния на насосную функцию сердца, они снижают преднагрузку, уменьшают застой крови в легких и отеки. В легких случаях добиться компенсации состояния больного позволяет монотерапия диуретиками, а в более тяжелых — их комбинируют с сердечными гликозидами и/или вазодилататорами (прежде всего ингибиторами АПФ). Обычно лечение начинают с тиазидных диуретиков, которые назначают 1—2 раза в неделю. Если они не дают достаточного эффекта, применяют петлевые диуретики. Длительная мочегонная терапия нередко осложняется электролитными нарушениями, в частности гипокалиемией, для предупреждения которой некоторые исследователи рекомендуют комбинировать тиазиды и фуросемид с небольшими дозами калийсберегающих диуретиков.

Важную роль в патогенезе сердечной недостаточности играет вторичный гиперальдосте-ронизм, основными клиническими признаками которого являются выраженный отечный синдром и рефрактерность к петлевым диуретикам. Повышение уровня альдостерона сопровождается задержкой натрия и воды и ведет к увеличению синтеза коллагена в миокарде с нарушением диастолических свойств левого желудочка . Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что альдостерон оказывает вазоконстрикторное действие.

|  |
| --- |
| Таблица 1. Влияние различных видов лечения на симптоматику хронической |
| сердечной недостаточности и выживаемость больных |
|  | Симптоматика | Выживаемость |
| Диуретики | ++++ |  |
| Ингибиторы АПФ | ++ | ++ |
| Дигоксин | + |  |
| Гидралазин/нитраты | +++ | + |
| р-Адреноблокаторы (при легкой | +? | +? |
| Застойной сердечной недостаточности) |  |  |
| Нифедипин | - |  |
| Амлодипин/фелодипин | + |  |
| Антиаритмические препараты |  | - ? |
| (кроме р-блокаторов и амиодарона) |  |  |
| Амиодарон |  | +? |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы | + | - |
| Добутамин | + | - |
| Диаморфин | + | - |
| Трансплантация сердца | ++++ | - |

По данным исследования CONSENSUS, при высоком уровне альдостерона смертность больных застойной сердечной недостаточностью в течение 6 мес достоверно (р<0,001) повышается. Одной из причин гиперальдостеронизма при сердечной недостаточности является активная диуретическая терапия, которая вызывает повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Лечение ингибиторами АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II в крови, но в меньшей степени влияет (или совсем не влияет) на содержание альдостерона. Наиболее хорошо изученным антагонистом альдостерона является спиронолактон (верошпирон, альдак-тон), применение которого даже в умеренных дозах (75—100 мг/сут) при тяжелой сердечной недостаточности позволяет преодолеть рефрак-терность к петлевым диуретикам. В последние годы обсуждается возможность комбинированного применения спиронолактона и ингибиторов АПФ. Предварительные данные показали, что такая комбинация в ряде случаев позволяет добиться большего терапевтического эффекта, хотя назначать ее можно лишь при отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности, а терапию проводить под регулярным контролем уровня калия в крови и показателей функции почек.

Важной проблемой является рефрактерность к диуретикам, частота которой увеличивается по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Иногда даже значительное увеличение дозы петлевых диуретиков не позволяет добиться существенного мочегонного эффекта. В таких случаях больным необходимо назначить постельный или полупостельный режим и пересмотреть проводимую терапию: перевод на парентеральное введение сердечных гликозидов, добавление спиронолактона (доза его может достигать 250—300 мг/сут) и/или ингибитора АПФ. В наиболее тяжелых случаях проводят ультрафильтрацию, которая дает возможность удалить до нескольких литров жидкости из организма.

Диуретики (прежде всего петлевые и тиазидные) — препараты первого ряда в лечении сердечной недостаточности (как легкой, так и тяжелой). Они являются непременным компонентом любой схемы терапии. Для преодоления рефрактерности к петлевым диуретикам используют ингибиторы АПФ и спиронолактон. Обсуждается возможность комбинированного применения последних. При тяжелом отечном синдроме возможно проведение ультрафильтрации.

**ИНГИБИТОРЫ** **АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Эти препараты заняли прочное место в арсенале средств лечения систолической сердечной недостаточности. Ингибитор АПФ в комбинации с диу-ретиком показан всем больным с сердечной недостаточностью. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ улучшают

симптоматику и повышают выживаемость больных с сердечной недостаточностью, поэтому назначение их считается обязательным во всех случаях систолической сердечной недостаточности, независимо от возраста больного.

Ингибиторы АПФ увеличивают физическую работоспособность. Они значительно повышают выживаемость больных с сердечной недостаточностью — тяжелой (исследование CONSENSUS 1 [1]), легкой или умеренной (терапевтическое направление исследования SOLVD [2]) и легкой, или доклинической (исследование SAVE [3]) (см.табл.Ю). Недавно в исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) было показано, что в группе больных с клиническими признаками сердечной недостаточности после инфаркта миокарда раннее (со 2 — 9-го дня заболевания) начало терапии ингибитором АПФ рамиприлом способствовало значительному снижению смертности и замедлению прогрессирования заболевания [4].

Важно, чтобы врачи знали и о возможных побочных эффектах ингибиторов АПФ — развитии артериальной гипотонии после приема первой дозы препарата, нарушении функции почек, кашле.

Гипотония, требующая отмены препарата, возникает при лечении ингибиторами АПФ нечасто. Даже у больных с тяжелой сердечной недостаточностью она наблюдается лишь в 5—6% случаев [1]. Тем не менее после приема первой дозы препарата больной должен находиться под наблюдением медицинской сестры или кого-либо из роственников, который может оказать помощь, если больной пожалуется на головокружение.

Оценивать функцию почек следует до начала терапии ингибитором АПФ и в течение первой недели лечения. Незначительное повышение в плазме крови уровня креатинина, наблюдаемое довольно часто, не требует отмены препарата, и только при выраженном увеличении этого показателя ингибитор АПФ отменяют.

Кашель — трудный для оценки симптом, поскольку он встречается у 30% больных с сердечной недостаточностью независимо от вида лечения. Отменять ингибитор АПФ из-за кашля приходится очень редко. В таких случаях больным следует назначить комбинацию гидралазина и нитратов.

У больных с высоким риском развития гипотонии после приема первой дозы ингибитора АПФ, т.е. у получающих 80 мг или более фуросемида в сутки при уровне натрия в плазме крови менее 134 ммоль/л или креатинина 90 ммоль/л и более, лечение ингибитором АПФ рекомендуется начинать в стационаре. В остальных случаях его можно начинать в амбулаторных условиях, если есть возможность адекватного, компетентного наблюдения за больным. При этом нет необходимости контролировать артериальное давление, так как жалобы больного на внезапно возникшее головокружение служит более точным признаком побочного эффекта препарата.

**ИНГИБИТОРЫ АПФ**

* 1-го поколения Каптоприл ( капотен)
* 2-го поколения Эналаприл (ренитек, энап) Рамиприл (тритаце) Периндоприл (престариум) Лизиноприл Цилазаприл

Благоприятный эффект ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности объясняют снижением общего периферического сосудистого сопротивления за счет устранения действия ангиотензина II на рецепторы сосудов, а также увеличением содержания брадикинина, оказывающего сосудорасширяющее действие. В отличие от многих других вазодилататоров ингибиторы АПФ, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию. Препараты этой группы не только снижают содержание ангиотензина II в плазме крови (эндокринная функция), но и оказывают действие на местные ренин-ангиотензиновые системы, которые обнаружены в различных органах, в том числе сердце (паракринная функция). Благодаря этому ингибиторы АПФ препятствуют прогрес-сированию дилатации левого желудочка и вызывают обратное развитие его гипертрофии.

В большинстве исследований, посвященных ингибиторам АПФ, препараты этой группы применяли при тяжелой застойной сердечной недостаточности в дополнение к диуретикам и сердечным гликозидам. Хотя полученные данные варьируют в достаточно широких пределах, в целом ингибиторы АПФ оказались эффективными по крайней мере у 2/3 больных. Они увеличивали толерантность к физической нагрузке, оказывали благоприятное влияние на гемодинамику (снижение пред- и посленагруз-ки) и нейрогуморальный статус (повышение активности ренина, снижение уровня ангиотензина II, альдостерона, норадреналина). Однако наиболее важным представляется тот факт, что ингибиторы АПФ увеличивали выживаемость больных сердечной недостаточностью.

В целом результаты проведенных исследований демонстрируют целесообразность применения ингибиторов АПФ у больных с низкой фракцией выброса с целью профилактики развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

Учитывая многообразие ингибиторов АПФ, возникает вопрос — какой препарат следует выбрать для лечения или профилактики сердечной недостаточности? На сегодняшний день при застойной сердечной недостаточности наиболее хорошо изучен эффект двух препаратов — каптоприла и эналаприла, поэтому именно им следует отдавать предпочтение. В последние годы активно изучается эффективность других ингибиторов АПФ (в частности периндоприла, рамиприла) в лечении сердечной недостаточности, в связи с чем в скором времени выбор препаратов этой группы, по-видимому, расширится. Например, в исследовании AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy) планируется изучить влияние рамиприла на смертность у 2000 больных острым инфарктом миокарда, осложнившимся сердечной недостаточностью [6]. Очень важен также вопрос о дозах ингибиторов АПФ. В клинической практике отмечена тенденция к применению этих препаратов в низкой и даже очень низкой дозе, хотя в многоцентровых исследованиях изучалось влияние каптоприла и эналаприла на выживаемость больных сердечной недостаточностью в дозах соответственно 150 и 20 мг/сут. В связи с этим, пока не будут проведены соответствующие исследования, практическим врачам следует по возможности доводить дозы двух препаратов до рекомендуемых.

Ингибиторы. АПФ можно отнести к числу наиболее эффективных средств лечения сердечной недостаточности. При умеренной и выраженной недостаточности кровообращения они не только уменьшают клиническую симптоматику, но и увеличивают выживаемость больных. Кроме того препараты этой группы могут быть использованы для профилактики сердечной недостаточности, в частности у больных перенесенным инфарктом миокарда,

**ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ**

У больных застойной сердечной недостаточно-стью повышается общее периферическое сосудистое сопротивление в результате компен-саторной активации адренергической и ре-нин-ангиотензиновой систем. Увеличение сосудистого тонуса способствует поддержанию АД и перераспределению кровотока к жизненно-важным органам в условиях низкого сердечного выброса, но одновременно оказывает неблагоприятное влияние на насосную функцию сердца. Вазодилататоры, снижающие пред- и посленагрузку, у больных сердечной недостаточностью значительно повышают фракцию выброса, ударный объем и сердечный выброс. Средства, обладающие положительной инотроп-ной активностью, вызывают сходные изменения гемодинамики, но за счет повышенного потребления кислорода.

Вазодилататоры разделяют на группы в зависимости от места их действия. Нитроглицерин и изосорбида динитрат являются преимущественно венозными вазодилататорами; они снижают венозный возврат и давление наполнения желудочков и в меньшей степени влияют на сердечный выброс. Артериальные вазодилататоры (гидралазин, миноксидил) снижают посленагрузку, в то время как давление напол-

нения желудочков при их применении не меняется. Существуют также "смешанные" вазодилататоры (нитропруссид натрия, а-адре-ноблокаторы, в том числе празозин, ингибиторы АПФ), оказывающие расширяющее действие на артерии и вены.

К числу мощных артериолодилататоров относятся антагонисты кальция (прежде всего группы дигидропиридина), которые зарекомендовали себя как активные антигипертензивные и антиангинальные средства. В ряде исследований была изучена эффективность нифедипина при сердечной недостаточности, однако полученные данные оказались разочаровывающими. Все же в определенных ситуациях применение антагонистов кальция при сердечной недостаточности оправдано, например, если она развивается на фоне преобладающей гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией . Определенные надежды связывают с антагонистами кальция 2-го поколения, оказывающими селективное действие на сосуды (фелодипин и др.), однако они, по-видимому, все равно будут уступать ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и нитратам.

Сравнительно новым препаратом, оказывающим смешанное вазодилатирующее действие и обладающим умеренно выраженными инотроп-ными свойствами, является флозехинан. Учитывая благоприятное влияние его на гемо-динамику и клиническую симптоматику, в многоцентровом исследовании PROFILE (The Prospective Randomized Flosequinan Longevity Evaluation) был изучен эффект препарата на выживаемость больных застойной сердечной недостаточностью. Исследование было завершено преждевременно, так как в основной группе наблюдалось увеличение смертности больных [8]. В другом многоцентровом двойном слепом исследовании FACET (Flosequinan-ACE Inhibitor Trial) у 322 больных сердечной недостаточностью определяли эффективность комбинированной терапии флозехинаном (100 и 150 мг/сут) в сочетании с диуретиками, сердечными гликозидами и ингибиторами АПФ [9]. Дополнительное назначение флозехинана (только в дозе 100 мг/сут) при недостаточной

эффективности традиционного лечения позволялся добиться большего терапевтического эффекта, хотя сравнительно короткая продолжительность лечения (16 недель) не дала возможность оценить влияние препарата на выживаемость больных. Авторы считают необходимым тщательно взвешивать соотношение возможного риска и пользы при назначении флозехинана и по возможности использовать его в более низких дозах.

Добавление вазодилататоров, снижающих пред и посленагрузку, к сердечным гликози-дам и мочегонным средствам повышает эффективность лечения застойной сердечной недостаточности. Предпочтение следует отдать комбинации органических нитратов с гидралазином, которые по данным многоцентрового исследования не только улучшают насосную функцию сердца, но и увеличивают выживаемость больных.

Ингибиторы АПФ превосходят  вазодилататоры в плане повышения выживаемости больных с сердечной недостаточностью (исследование V-HeFT-II) [5]. Но снижения смертности в этой группе можно достичь также с помощью комбинации гидралазина и нитратов (исследование V-HeFT-II) [6] (см.табл.1). Комбинацию гидралазина и изосорбидадинитрата можно считать с полным основанием альтернативой при плохой переносимости ингибиторов АПФ.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Дигоксин, несомненно, играет важную роль в контроле за желудочковым ритмом при мерцании предсердий С другой стороны, до сих пор существуют разногласия в вопросе о значении дигоксина у больных с сердечной недостаточностью и синусовым ритмом. Имеются данные о способности дигоксина улучшать симптоматику у больных с сердечной недостаточностью. Однако влияние препарата на смертность до сих пор не доказано. Поэтому дигоксин следует назначать только тем больным, у которых симптомы сердечной недостаточности сохраняются несмотря на терапию диуретика-ми и ингибиторами АПФ.

Состояния, при которых нецелесообразно применение сердечных гликозидов

* Нарушение диастолического наполнения левого желудочка
* Митральный стеноз (без мерцательной аритмии) Амилоидоз сердца и другие рестриктивные поражения миокарда
* Гипертрофия левого желудочка без выраженной дила-тации (в частности при артериальной гипертонии)
* Сердечная недостаточность с высоким выбросом
* Тиреотоксикоз
* Анемия
* Болезнь Педжета
* Бери-бери
* Легочное сердце

При указанных состояниях нарушения кровообращения не связаны со снижением сократимости миокарда, поэтому применение средств, повышающих инотропную функцию сердца, не имеет смысла или даже опасно, как, например, при амилоидозе сердца. Спорной представляется также целесообразность лечения сердечными гликозидами легочного сердца, так как они не влияют на давление в легочной артерии.

Несмотря на определенные недостатки сердечные гликозиды остаются основой лечения сердечной недостаточности. Повышая инотропную функцию сердца, они улучшают состояние больных и качество жизни, хотя достоверные сведения о влиянии их на выживаемость отсутствуют. Если сердечная недостаточность не связана со снижением инотропной функции сердца, применение сердечных гликозидов не имеет смысла и даже вредно.

**β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

Во многих странах считается, что эти вещества абсолютно противопоказаны при сердечной недостаточности. Однако в скандинавских странах, в частности в Швеции, они применяются при лечении легкой или умеренной сердечной недостаточности. Основанием для этого служат результаты исследования ВНАТ (β-Blocker Heart Attack). В нем показано, что пропранолол значительно (на 47%) снижает внезапную смертность при сердечной недостаточности после инфаркта миокарда и всего на 12% в группе больных без признаков сердечной недостаточности (см.табл.1). До тех пор, пока не будут получены новые данные, применение β-адреноблока-торов оправданно лишь у больных с сочетанием легкой сердечной недостаточности и стенокардии напряжения. Однако в случае прогрессирова-ния сердечной недостаточности β-адреноблокаторы следует отменить.

**АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

Как показано в исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [8], флекаинид и энкаинид увеличивают смертность при сердечной недостаточности (см.табл. 1). Необходимы дополнительные исследования для определения места таких антиаритмических препаратов, как амиодарон (кордарон), в лечении сердечной недостаточности.

**АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

Антикоагулянты назначают эмпирически при тяжелой сердечной недостаточности. Недавно обнаружено, что аспирин и варфарин мог оказывать благоприятное действие при мерцании предсердий. Однако необходимы дополнительные данные для оценки значения варфарина при лечении сердечной недостаточности.

**ЛЕЧЕНИЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Лекарственные препараты, такие как добугамин, диаморфин и ингибиторы фосфодиэстеразы (например, милринон), улучшают симптоматику сердечной недостаточности и могут использоваться при лечении терминальных состояний. .

**Литература**

1. Шатковский Н.П., Моисеев B.C. Эффективность нифедипина при сердечной недостаточности в зависимости от морфофункционального типа поражения миокарда. Клин. Фармакол. Тер., 1992, 1, 20—25.

2. Cohn J. The prevention of heart failure — a new agenda. N. Engl. J. Med„ 1992, 327 (10), 725—727.

3. Cohn J., Archibald D., Ziesche S. et al. Effect of vasodilatator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration cooperative study. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 1547—1552.

4. Cohn J., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N. Engl. J. Med., 1991, 325, 303—310.

5. Gheorghiade M., Young J., Uretsky B. et al. Predicting clinical deterioration after digoxin withdrawal in heart failure: insights form PROVED and RADIANCE trials. Elirop. Heart. J., 1993, 14, suppi., 1190.

6. Hall A., Winter C., Bogle S. et al. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, 18 (suppi. 2), S105—S109.

7. Honerjager P., Nawrath N. Pharmacology of bipyridine phosphodiesterase III inhibitors. Europ. J. Anaesthesiol., 1992, suppi. 5, 7—14.

8. Information letter to physicians from Boots Pharma-ceuticals. May 24, 1993.

9. Massie В., Berk M., Brozena S. et al. Can further benefit be achieved by adding Flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretic, digoxin, and an angiotensin converting enzyme inhibitor? Results of Flosequinan-ACE inhibitor trial (FACET). Circulation, 1993, 88, 492—501.

10. Packer M., Carver J., Rodeheffer R. et al. Effects of milrinone on mortality in severe heart failure. N. Engl. J. Med., 1991, 325, 1468—1475.

11. Pfeffer M., Braunwald E., Moye L. et al. Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of SAVE trial. N. Engl. J. Med., 1992, 327 (10), 669—677.

12. Sanders M., Kostis J., Frishman W. The use of inotropic agents in acute and chronic congestive heart failure. Med. Clin. North. Amer., 1989, 73, 283—314.

13. Swedberg К., Held P., Kjekshus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II