

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-03>

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СНИЖЕННОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА

Н. Мазур, доктор медицинских наук, профессор,
С. Миклишанская, кандидат медицинских наук
Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования, Москва
E-mail: mazur@land.ru

Представлены данные о медикаментозной терапии больных со сниженной сократительной способностью миокарда. Доказано ее положительное влияние на выживаемость. Показана важность, особенно в условиях ограниченности финансирования бесплатного лечения, использования только тех средств, положительное влияние которых на сохранение трудоспособности и продолжительность жизни доказано.

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

Для цитирования: Мазур Н., Миклишанская С. Медикаментозная терапия при сниженной сократительной способности миокарда // Врач. – 2018; 29 (6): 13–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-03>

Сердечная недостаточность (СН) – сложный клинический синдром, характеризующийся либо снижением насосной функции сердца, либо значительным уменьшением его кровенаполнения (иногда – в сочетании со снижением сократительных свойств миокарда), что стимулирует повышение активности нейроэндокринной системы и приводит к задержке жидкости в кровеносном русле, застою крови в малом и (или) большом круге кровообращения, снижению качества жизни (КЖ) и ее продолжительности. В последних рекомендациях выделены 3 варианта СН:

- с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) >50%;
- со сниженной систолической функцией ЛЖ <40%;
- с промежуточным ее нарушением (фракция выброса – ФВ ЛЖ – в пределах 41–49%).

В пока немногочисленных исследованиях не доказана необходимость различий в ведении либо лечении таких больных в сравнении с группой лиц со сниженной ФВ ЛЖ.

СН широко распространена в странах, среди населения которых наблюдается высокая заболеваемость

артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), причем распространенность СН значительно повышается с возрастом. В мире сегодня насчитывается около 26 млн таких больных. Показатель их выживаемости в развитых странах, несмотря на современное лечение, составляет около 50% в течение 5 лет, а при тяжелой форме СН более половины пациентов умирают в течение 1 года [1–3].

В ежегодном докладе (2013) ВОЗ сообщается, что продолжительность жизни российских мужчин короче, чем в Европе и Средней Азии. Российские мужчины в среднем доживают лишь до 62,8 года. Констатирована низкая эффективность системы охраны здоровья. Тенденция такова, что даже при увеличении расходов на здравоохранение в Российской Федерации (РФ) в 3–5 раз отставание РФ от Европы по ожидаемой продолжительности жизни не сократится и всегда будет составлять не менее 10 лет. Это диктует врачам РФ необходимость максимально обоснованного использования только препаратов с безупречно доказанной эффективностью, а при длительном применении – увеличивающих продолжительность жизни.

В течение почти 30 лет при организации научных исследований и осуществлении профилактической и лечебной работы врачам было рекомендовано оказывать помощь больным с основными кардиологическими заболеваниями, исходя не из исторически накопленного опыта, а учитывая новые данные, полученные в специально организованных исследованиях, опирающихся на принципы (правила) доказательной медицины. Термин «доказательная медицина» был предложен сотрудниками Университета Макмастера в 1990 г. С тех пор, кроме очень важных данных, существенно изменивших наши представления об обоснованности и даже вреде ранее использовавшихся методов и средств лечения, были установлены различия в полноте предоставляемых данных при организации исследований раньше и теперь, в их отборе для публикаций и, особенно, в предоставлении множества незапланированных вторичных анализов, что увеличило риск обнаружения ложных результатов. В связи с этим был организован Международный консорциум экспертов для непрерывной оценки научных исследований в области сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Цель создания консорциума – разработать рекомендации для Международного комитета редакторов медицинских журналов и научно-исследовательских медицинских институтов с целью оценки качества предоставляемых результатов клинических исследований. Кроме того, будет организован повторный анализ данных независимой группой специалистов с учетом более строгих требований.

Указанный консорциум назван Международным консорциумом экспертов для защиты больных. В связи с не очень высокой оценкой эры доказательной меди-

цины консорциум рекомендует при организации исследований и обеспечении лечения больных переходить в «эру точной (с устранением обнаруженных проблем, включая рандомизацию больных с учетом величины риска плохого исхода), персонифицированной медицины». Последняя должна основываться на данных, полученных при генетических исследованиях больных, включаемых в наблюдение. Круг генетических мутаций, на основании которых можно осуществлять выбор терапии, пока очень ограничен.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СН (ХСН)

Терапия таких больных включает в себя следующие мероприятия:

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

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В 2016 и 2017 гг. были опубликованы Европейское и Американское руководства по лечению больных ХСН, что позволяет сравнить их содержание [5, 6]. Большинство рекомендаций близки или повторяют друг друга, но есть и немало принципиальных расхождений.

Врачу надо быть очень грамотным специалистом, чтобы сразу отказаться от навязываемых представлений. Зарубежные медицинские журналы все-таки выразили надежду на понимание врачами важности наличия руководств. Именно в них описана экстренная помощь при болезни, сопоставляются 2 пульсурежающих препарата (дигоксин и ивабрадин). Описана путаница в применении разных доз ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), приведены специальные рекомендации, что дополнительно оправдывает создание Международного консорциума специалистов в защиту больных.

ИАПФ

Данные многих рандомизированных плацебоконтролируемых исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ИАПФ у больных с систолической формой СН, включая ее бессимптомную стадию, которая распознается при ФВ ЛЖ <40–45%. Кроме положительного влияния на выживаемость, эти препараты улучшают функциональное состояние больных, хотя оказывают небольшое влияние на их физические возможности. ИАПФ тормозят дальнейшее расширение камер сердца и снижение ФВ ЛЖ. Терапия ИАПФ больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), снижает также риск реинфаркта.

Обеспечивает достижение перечисленных эффектов только использование целевых доз препаратов, для чего необходимо их постепенное повышение, начиная с малых доз. Целевая доза – максимальная, при использовании которой доказано положительное влияние препарата на общую летальность.

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

У больных с систолическим АД (САД) <100 мм рт. ст. начальная доза ИАПФ должна быть в 2 раза меньше указанной в таблице. Доза препарата в стационаре может увеличиваться после поступления, в амбулаторных условиях – спустя 7–14 дней после начала лечения. У больных АГ рекомендуется поддерживать САД на уровне <130/80 мм рт. ст.

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

Абсолютные противопоказания для назначения ИАПФ:

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

Терапия ИАПФ сравнительно редко сопровождается побочными эффектами. Наиболее частый из них – сухой кашель (до 10% случаев); возможно умеренное повышение уровня креатинина (на 10–15%) и калия в сыворотке крови (на 0,2 ммоль/л). В большинстве случаев умеренное повышение уровня креатинина сохраняется или он нормализуется при длительной

Дозы ИАПФ, рекомендованные к применению при СН

Препарат	Начальная доза, мг	Дозы, снижающие летальность, мг	
		целевая	максимальная
Каптоприл	6,25	50 (3 раза в сутки)	150
Эналаприл	2,5	10 (2 раза в сутки)	40
Лизиноприл	2,5	20–25 (1 раз в сутки)	35
Рамиприл	1,25–2,50	5 (2 раза в сутки)	–
Трандолаприл	1	4 (1 раз в сутки)	–

терапии. Умеренная гиперкалиемия не является показанием к прекращению терапии, но если она составляет $>5,5$ ммоль/л, ИАПФ следует отменить. Поэтому во время подбора дозы препарата через 1–2 нед после очередного ее повышения, а далее – через 3 и 6 мес поддерживающей терапии необходимо оценить состояние функции почек (уровень креатинина и калия). Но у больных с исходно нарушенной функцией почек интервалы между контрольными исследованиями должны быть короче.

Выбор дозы ИАПФ. Терапию начинают с минимальной дозы. После 1-го приема даже минимальной дозы во избежание избыточного снижения АД в вертикальном положении больному рекомендуется находиться в постели в течение нескольких часов или принять препарат перед сном. Риск гипотонии увеличивается у больных, принимающих большие дозы диуретиков, у больных с гипонатриемией или нарушенной функцией почек, а также у пожилых пациентов. Поэтому важно избегать назначения ИАПФ в течение 24–48 ч после использования больших доз диуретиков, обильного диуреза. До начала терапии ИАПФ следует отменить калийсберегающие и нестероидные противовоспалительные препараты.

САД <90 мм рт. ст. на фоне терапии ИАПФ и при сохранении удовлетворительного самочувствия (отсутствие головокружения, слабости, тахикардии в вертикальном положении) не служит показанием к отмене препарата.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Препараты данной группы рекомендуются как альтернатива ИАПФ в тех случаях, когда последние вызывают побочные реакции (кашель, ангионевротический отек). Согласно данным исследований, они оказали положительное влияние на выживаемость больных с СН. В 2014 г. [7] впервые приведены результаты сравнительной оценки ИАПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и плацебо у сопоставимых групп больных (всего 4425 человек). Терапия продолжалась 5 лет. Результаты: 1) терапия ИАПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II в сравнении с плацебо снизила летальность ($p=0,03$); 2) терапия ИАПФ в сроки от 2 до 5 лет обеспечила более высокую выживаемость ($p<0,001$). Следовательно, антагонисты рецепторов ангиотензина II в используемых сегодня дозах не могут быть препаратами 1-го выбора при лечении больных СН.

Наибольшее число доказательств пользы – у валсартана (начальная доза – 40 мг 2 раза в сутки, максимальная – 160 мг 2 раза в сутки), кандесартана (начальная доза – 4–8 мг, максимальная – 32 мг/сут). Лозартан даже в суточной дозе 150 мг мало повлиял на смертность. Его включили только в последние европейские рекомендации (до этого считали препаратом, не имеющим доказательств пользы).

Выбор дозы антагониста рецепторов ангиотензина II осуществляют так же, как ИАПФ, т.е. начинают с малой дозы и постепенно увеличивают ее до целевой. Лечение этими препаратами больные переносят очень хорошо. Однако при подборе дозы необходимо оценивать состояние функции почек (содержание в крови калия и креатинина) в такие же сроки, как и при терапии ИАПФ.

Недавно были опубликованы результаты исследования нового комбинированного препарата для лечения больных с систолической формой СН – блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и стимулятора синтеза эндогенного натрийуретического пептида. У 8442 больных с СН II–IV функционального класса (ФК) новый препарат LCZ696 (валсартан + неприлизин) сравнили с эналаприлом. Дозы LCZ696 составили 200 мг 2 раза в сутки, эналаприла – 10 мг 2 раза в сутки. Результаты оказались следующими:

- в 1-й группе снизилась общая смертность (17 против 19,8%; $p<0,001$);
- снизилась кардиоваскулярная летальность на 20%; $p<0,0001$);
- выросла толерантность к нагрузкам.

Авторы сделали вывод: препарат должен заменить ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, которые сегодня используются для лечения многих больных. В этом исследовании новое вещество использовалось в максимально разрешенной дозе, а эналаприл – только в половинной (20, а не 40 мг/сут). Если исходить из требований точной медицины, то это – пример некачественного протокола исследования [8]. Требуется проведение повторного исследования с использованием сопоставимых доз, поэтому вывод о том, что этот препарат должен заменить эналаприл, является более чем преждевременным.

ДИУРЕТИКИ

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

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании DIG [10] при ретроспективном анали-

зе результатов лечения специально отобранных групп больных-«двойников» ($n=2782$), у которых на фоне терапии не было симптомов СН или имелись ее минимальные проявления (ФК I–II), установлено достоверное увеличение летальности (на 25%; $p<0,002$) при продолжении терапии диуретиками по сравнению с теми, кто ее не получал. Другая терапия в 2 группах была одинаковой: ИАПФ – у 92% больных, дигоксин – у 51–52%.

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

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, у больного с впервые выявленной СН, явлениями застоя крови и не получавшего диуретики, терапию начинают с малой дозы, которую постепенно увеличивают до обеспечивающей прирост суточного диуреза на 200–600 мл. Не рекомендуется провоцировать избыточный (форсированный) диурез (на ≥ 800 мл выделенной мочи в сравнении с принятым количеством жидкости).

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

«Умеренные» (тиазидовые) диуретики характеризуются малой эффективностью у больных со сниженной скоростью гломерулярной фильтрации (<30 мл/мин), что достаточно часто наблюдается у пожилых пациентов. В этих случаях, как и при наличии почечной недостаточности, показано применение петлевых диуретиков.

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

что часто сопровождается увеличением риска побочных эффектов.

Диуретики положительно влияют на состояние больных с застойной ХСН благодаря уменьшению объема циркулирующей жидкости (крови), снижению давления наполнения сердца, что сочетается с уменьшением напряжения стенок желудочков сердца, застоя крови в легких и периферических отеков. Однако избыточное уменьшение объема плазмы вызывает увеличение продукции ренина, ангиотензина, альдостерона и катехоламинов, что приводит к парадоксальному эффекту (задержке натрия, воды) и обуславливает прогрессирование болезни.

Согласно современным рекомендациям, после ликвидации застоя крови диуретики должны назначаться в минимальной поддерживающей дозе, которая обеспечивает предупреждение задержки жидкости и увеличения массы тела при условии сохранения стабильного режима питания. Это достигается при адекватном наблюдении состояния больного врачом и строгом выполнении пациентом советов специалиста. Научных доказательств в отношении режима приема поддерживающей дозы диуретиков пока не получено. Но чаще всего рекомендуют принимать диуретик в индивидуально подобранной дозе регулярно, не прибегая к так называемой прерывистой терапии. Бесконтрольное продолжение регулярного приема диуретика после исчезновения отеков может сопровождаться увеличением летальности [10]. У таких больных очень важно контролировать объем циркулирующей крови (ОЦК) для предупреждения развития гиповолемии. С этой целью рекомендуют определение содержания в крови натрийуретических пептидов, в частности промозгового пептида.

Тиазидовые и петлевые диуретики оказывают диуретическое действие при сниженном рН крови (в кислой среде). Но в ходе лечения кислотно-щелочное равновесие может измениться рН увеличится (станет щелочным). В этих условиях диуретическое действие может оказать только ингибитор карбоангидразы – ацетазоламид. Его назначают на несколько дней (до 5) для приема 1 раз в сутки в дозе 0,25–0,50 г.

Причины рефрактерности к диуретикам:

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

АНТАГОНИСТЫ СИНТЕЗА АЛЬДОСТЕРОНА

Антагонисты синтеза альдостерона (альдактон, эплеренон), назначенные дополнительно к ИАПФ и

другим препаратам, достоверно улучшают отдаленные исходы. В определенной степени такой эффект обусловлен торможением действия альдостерона, содержание которого в крови многих больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышено и оказывает отрицательное влияние на прогноз жизни. Об этом свидетельствуют данные исследования LURIC, в котором наблюдались 3153 больных с ИБС, АГ, СН, получавших терапию ИАПФ или ингибиторами рецепторов ангиотензина II (62%), β -блокаторами (70%), антагонистами кальция (11%) и диуретиками (24%).

Повышенное содержание альдостерона у больных ИБС и АГ достоверно ассоциировалось с риском смерти, а при возникновении острого коронарного синдрома – с риском внезапной смерти. У больных с систолической формой СН ее тяжесть имела достоверную связь с содержанием альдостерона; у больных с диастолической формой СН и высоким содержанием альдостерона также отмечена связь с риском смерти.

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

- летальность от любых причин в группе, получавшей эплеренон, составила 19,8%, в контрольной – 27,4% ($p < 0,001$);
- летальность от кардиоваскулярных причин – соответственно 10,8 и 13,5% ($p = 0,01$);
- госпитализированы по всем причинам соответственно 29,9 и 35,8%;
- госпитализированы в связи с СН соответственно 12 и 18,4% ($p < 0,001$);
- содержание калия в сыворотке крови $> 5,5$ ммоль/л отмечено соответственно у 11,8 и 7,2% ($p < 0,001$), а < 4 ммоль/л – у 38,8 и 48,4% ($p < 0,001$).

Метаанализ результатов 19 рандомизированных исследований, в которые были включены 10 807 больных с систолической формой СН, в том числе после ИМ, в большинстве случаев получавших ИАПФ в комбинации с антагонистом альдостерона (альдактон, эплеренон или канреонат), продемонстрировал достоверное снижение общей летальности (на 20%) в сравнении с таковой на фоне плацебо. Гиперкалиемия чаще (на 2,9%) регистрировалась при дозе альдактона или эплеренона > 50 мг/сут.

Не только гипонатриемия, но и относительно невысокие показатели содержания калия в сыворотке крови больного с СН ассоциируются с увеличением риска общей и кардиоваскулярной летальности, а также риска

прогрессирования тяжести застойных явлений. Кроме давно известного факта, что гипонатриемия ассоциируется с плохим прогнозом, в последних работах показано, что и гипохлоремия также оказывает прогностически неблагоприятное влияние.

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

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Это – единственная группа препаратов с положительным инотропным и отрицательным хронотропным действием, которая в терапевтических дозах используется для длительного лечения больных с систолической формой СН во всех странах мира. Но в последнем руководстве, принятом в США (2017), указанные препараты не рекомендованы для лечения больных с СН, что является, вероятно, следствием конкурентной борьбы с ивабрадином (объяснение не представлено). В Европейском руководстве сердечные гликозиды входят в число средств для лечения больных данной группы. Дигоксин и дигитоксин – наиболее часто назначаемые сердечные гликозиды. Дигитоксин метаболизируется в печени, выделяется с желчью, поэтому его применение наиболее оправдано у больных с нарушенной функцией почек.

Показания к назначению сердечных гликозидов: 1) необходимость замедления ритма желудочков у больных с фибрилляцией предсердий при любой степени выраженности симптомов СН; особенно они показаны в комбинации с блокатором β -адренорецепторов, что в наибольшей степени обеспечивает снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и во время стресса; 2) улучшение состояния больного с систолической формой СН III–IV ФК, особенно при наличии синусовой тахикардии.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании DIG показано, что среднесуточная доза дигоксина составляет 0,375 мг. Эта доза обеспечивает достижение терапевтической концентрации препарата в крови почти у 90% больных и достоверно улучшает КЖ, особенно при очень низкой ФВ ЛЖ. В группе лечения по сравнению с группой плацебо летальность в целом не уменьшилась, однако дополнительный анализ результатов в подгруппах с разной тяжестью состояния больных выявил наличие достоверного снижения риска летального исхода в группе пациентов более молодого возраста, которым требовалось меньшее количество диуретиков, которые характеризовались меньшим кардиоторакальным индексом, меньшим уровнем содержания креатинина в крови и более успешным контролем застоя крови в легких, что сочеталось, по-видимому, с необходимостью использования меньших доз дигоксина (концентрация его в крови у этих больных составляла < 1 нг/мл).

В группе, которая по перечисленным показателям характеризовалась как состоящая из более тяжелых больных (различия высокодостоверны; $p < 0,001$), концентрация дигоксина также оказалась выше (> 1 нг/мл). Очевидно, врачи для достижения терапевтического эффекта были вынуждены назначать более высокую дозу дигоксина. В этой группе летальность изменилась недостоверно, но была выше и была сопоставимой с летальностью в контрольной группе, состоявшей из таких же больных-«двойников» ($p = 0,08$). Противопоказания для назначения больным с СН сердечных гликозидов – синусовая брадикардия, слабость синусового узла, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, обструктивная кардиомиопатия, атриовентрикулярная блокада II–III степени, гипокалиемия, гиперкальциемия. До назначения гликозидов следует определить уровень креатинина и калия в сыворотке крови больного. При наличии нормальных показателей и относительно стабильном состоянии больному в течение нескольких дней рекомендуется в амбулаторных условиях принимать дигоксин по 2 таблетки в день; поддерживающая доза у большинства больных – 0,25 мг/сут. У больных с повышенным содержанием креатинина индивидуальная доза должна быть уменьшена в соответствии со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (клиренс креатинина рассчитывается по формуле Кокрофта–Голта). Но, по-видимому, в лечении таких больных более оправдано использование дигитоксина. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2008) при длительном лечении предлагается обеспечивать концентрацию дигоксина в крови в пределах 0,6–1,2 нг/мл. У лиц старческого возраста доза дигоксина также должна быть уменьшена (0,0625–0,1250 мг, редко – 0,25 мг).

БЛОКАТОРЫ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Контролируемыми исследованиями доказано, что терапия кардиоселективными β -блокаторами (метопролол сукцинат, биспролол) значительно увеличивает выживаемость, улучшает инотропную функцию миокарда и КЖ больных. Терапия больных старческого возраста β -блокатором с вазодилатирующими свойствами – небивололом – лишь улучшила КЖ и не повлияла на летальность. Следует учитывать, что кардиоселективные β -адреноблокаторы, положительное влияние которых на выживаемость доказано, разрешено применять у больных любого возраста. Сравнительная оценка карведилола и метопролола резината (исследование COMET) является примером некорректно организованного исследования, и его результаты нельзя оценивать положительно с позиции точной медицины. Кроме того, общая частота достижения избранной конечной точки на фоне приема максимальной дозы карведилола была такой же, что и на фоне приема малоэффективной дозы метопролола тартрата. В итоге для лечения можно реко-

мендовать только препараты метопролол и биспролол в адекватно подобранных дозах, положительное влияние которых на выживаемость больных с систолической формой СН доказано. Общие требования, которые должны быть учтены перед началом терапии β -блокатором у больных с систолической формой СН, следующие:

- завершен выбор оптимальной (целевой) дозы ИАПФ/антагониста рецепторов ангиотензина II;
- состояние больного с СН II–IV ФК на фоне терапии стабилизировано, подбор дозы диуретиков завершен, периферические отеки и застой крови в легких контролируются;
- подбор терапии предпочтительнее начинать в стационаре; особенно большая осторожность требуется в отношении больных с недавно возникшей и тяжелой формой СН.

Терапия начинается с малой дозы, ее повышают постепенно, с интервалом в 1–2 нед. В случае ухудшения состояния больного дозу не увеличивают либо даже уменьшают. Повышение дозы прекращается, когда достигается целевая доза, либо досрочно – в случае урежения ритма желудочков на 15–20% или снижения частоты ритма примерно до 60 в минуту при условии хорошей переносимости терапии.

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

Терапия биспрололом в индивидуально подобранных дозах (от 1,25 до 10 мг) также обеспечила снижение общей летальности на 32% ($p < 0,0001$). Суточная доза препарата почти у половины больных составила 10 мг и только у $\frac{1}{3}$ – < 5 мг.

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

- β -блокатор – I A;
- дигоксин – I B;
- комбинация – I B;
- у больных с непереносимостью β -блокатора – амиодарон + дигоксин – II C;
- абляция синусового узла и имплантация электрокардиостимулятора (двух-, трехкамерного) при непереносимости препаратов – II C.

Ивабрадин в американском руководстве (2017) вытеснил дигоксин, несмотря на то, что в большом многоцентровом исследовании SIGNIFY [12] показано, что у больных стенокардией, т.е. с ишемией миокарда, достоверно увеличивается риск развития ИМ и внезапной смерти. В исследовании SHIFT у больных с СН [11] отмечалось снижение смертности от СН, однако

препарат не оказал влияния на общую смертность. Кроме того, у многих больных возникает фибрилляция предсердий, при которой частота ритма контролируется гликозидами. Поэтому очень трудно понять, чем ивабрадин лучше дигоксина. Полагаем, что американские врачи сумеют оценить по достоинству эти изменения. Отечественным кардиологам следует считать, что данная рекомендация не имеет научных доказательств.

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Препараты этой группы рассматриваются как дополнительные или как терапия 2-го или 3-го выбора. Доказательства пользы получены при длительной терапии комбинацией изосорбида динитрата и гидралазина (апрессина) в дозах соответственно 20–40 мг 4 раза в сутки (или в ретардной форме 2 раза в сутки) и 25–75 мг 3–4 раза в сутки. Прием препаратов в данной комбинации оказывает более выраженное инотропное действие, чем прием ИАПФ.

А. Taylor и соавт. (2004) показали, что присоединение к стандартной терапии (ИАПФ, β-блокатор, диуретик, дигоксин) комбинации изосорбида динитрата и апрессина (1050 больных с СН III–IV ФК) привело к достоверному по сравнению с плацебо снижению летальности (соответственно 6,2 и 10,2%). Эти результаты могут служить основанием для такого лечения больных, у которых невозможно использование ИАПФ в комбинации с альдактоном или антагонистами рецепторов ангиотензина II (например, из-за возникающей гиперкалиемии), а также в случае недостаточной эффективности терапии препаратами всех 4 групп. В руководстве ACCF/ANA (2013, 2017) рекомендовано использовать комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата у американцев африканского происхождения с систолической формой СН III–IV ФК и, вероятно, у больных с наличием противопоказаний к применению ИАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II или их непереносимостью.

К сожалению, данная комбинация вазодилататоров в нашей стране отсутствует, а больных с противопоказаниями для терапии ИАПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II много. Но сегодня мы располагаем другим вазодилататором с двойным механизмом действия — никорандилом, который достаточно широко распространен в странах Европы и Азии. В нашей стране он производится под названием Кординик (компания ПИК-ФАРМА, Россия) и используется в лечении больных стенокардией, преимущественно — вместо пролонгированных нитратов. Сегодня имеются доказательства его положительного влияния на показатели гемодинамики у больных с систолической формой СН. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании у 25 больных с застойной СН оценили острый гемодинамический эффект никорандила после приема внутрь в дозах от 10 до 60 мг



Кординик®
никорандил

*Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство*



**Европейский
стандарт
здоровья**

- **Снижает количество приступов стенокардии**
- **Оказывает кардиопротективное действие**
- **Улучшает качество жизни**
- **Улучшает прогноз ИБС**



Per. № - ЛСП 006552/09

www.nicorandil.ru


пик-фарма
www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

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

[13]. Последняя доза статистически значимо снизила общее САД и диастолическое АД (ДАД), давление в правом предсердии, давление заклинивания в легочных капиллярах, системное и легочное сосудистое сопротивление, САД и ДАД в легочной артерии. Доза 40 мг вызывала подобные гемодинамические изменения результатов при оценке сердечного индекса, а также системного и легочного сопротивления. Другие гемодинамические показатели изменялись меньше. Все показатели вернулись к исходному состоянию в пределах 3-часового периода. В случаях применения доз 10 и 20 мг все показатели значительно не изменялись. Определение содержания препарата показало, что изменения ассоциировались с быстрым уменьшением его концентрации в крови.

В другом исследовании изучены результаты метаанализа данных, полученных при наблюдении 1222 больных с СН на фоне терапии никорандилом [14]. Из них в 5 рандомизированных исследованиях продемонстрированы снижение общей летальности ($p < 0,001$), улучшение насосной функции сердца ($p = 0,02$). А в 15 наблюдательных исследованиях терапия не только улучшила ФК больных с СН, но и снизила давление заклинивания в легочных капиллярах в среднем на 6,86 мм рт. ст. ($p < 0,01$) и общее АД в легочной артерии ($p < 0,001$). Дозы препарата колебались в пределах 15–30–40–60 мг/сут. В контролируемых исследованиях показано, что на фоне терапии наблюдается достоверное снижение САД и ДАД (в среднем соответственно на 6 и 6,6 мм рт. ст.; $p = 0,006$). При этом не отмечено существенного изменения ЧСС ($p = 0,7$).

В недавних исследованиях эффективность никорандила оценили отдельно у больных с СН, вызванной ИБС. Результаты позволяют рассматривать никорандил как потенциально эффективный препарат у данной группы больных. В пилотном исследовании, в котором изучали эффективность никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) у больных со стабильно протекающей ИБС, осложненной ХСН с низкой ФВ ЛЖ, прием препарата по 10 мг 3 раза в сутки к 48-й неделе снизил конечный систолический объем ЛЖ на 12,3% ($p < 0,05$), ФВ ЛЖ возросла на 14,5% ($p < 0,05$), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков Е/А увеличилось на 12,5% ($p < 0,05$) [15]. В группе плацебо достоверных изменений не было. Кординик не вызвал серьезных нежелательных явлений.

В недавно опубликованном ретроспективном исследовании изучали смертность больных с СН ишемической этиологии в зависимости от влияния перорального приема никорандила (средний период наблюдения – 963 дня; $n = 334$) [16]. В анализе выживаемости Каплана–Мейера сердечная смертность была ниже в группе никорандила, чем в контрольной – 11,2 против 19,7% ($p = 0,032$). Никорандил сни-

жал относительный риск сердечной смерти на 48,8% ($p = 0,035$).

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

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

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

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

Амлодипин и фелодипин в длительных наблюдениях при их применении у больных с СН не оказали какого-либо действия на отдаленные исходы и поэтому могут использоваться у таких больных в качестве дополнительной терапии при необходимости (например, контроль стенокардии или АГ).

Левосимендан, незиретид также являются вазодилататорами с положительным инотропным действием. Их инфузионное введение больным с острой СН переносится лучше, чем введение добутамин. Но убедительных данных в пользу их положительного влияния на отдаленные исходы пока не получено.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ponikowski P., Anker S., AlHabib K. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide // ESC Heart Failure. – 2014; 1: 4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.

2. Ceia F., Fonseca C., Mota T. et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure Southwestern Europe: the EPICA study // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002; 4: 531–9.
3. Ohlmeier C., Mikolajczyk R., Frick J. et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015; 104: 688–96. DOI: 10.1007/s00392-015-0841-4.
4. Taichman D., Backus J., Baethge C. et al. Clinical Trial Data-A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors // *N. Engl. J. Med.* – 2016; 374 (4): 384–6.
5. Мазур Н.А. Практическая кардиология / М.: Медпрактика-М, 2015; 679 с.
6. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Yancy C., Januzzi J. Jr, Allen L. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017; 71 (2): 201–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.025.
8. McMurray J., Packer M., Desai A. et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* – 2014; 371: 993–1004.
9. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1997; 336 (8): 525–33.
10. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al. For the SHIFT Investigator. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012; 59: 1938–45.
11. Fox K., Ford I., Steg P. et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2014; 371 (12): 1091–9.
12. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013; 62 (16): 147–239.
13. Tice F., Binkley P., Cody R. et al. Hemodynamic effects of oral nicorandil in congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1990; 65 (20): 1361–7.
14. Zhao F., Chaugai S., Chen P. et al. Effect of nicorandil in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Cardiovasc. Ther.* – 2014; 32 (6): 283–96. DOI: 10.1111/1755-5922.12097.
15. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. и др. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка // *Сердечная недостаточность.* – 2016; 17 (1): 3–9.
16. Yoshihisa A., Sato Y., Watanabe S. et al. Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure // *BMC Cardiovasc. Dis.* – 2017; 17: 141–6.
17. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011; 57 (7): 870–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.017.

DRUG THERAPY FOR DIMINISHED MYOCARDIAL CONTRACTILITY

Professor **N. Mazur**, MD; **S. Miklishanskaya**, Candidate of Medical Sciences
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

The paper gives data on drug therapy for patients with diminished myocardial contractility. There is evidence for its positive impact on survival. It is shown that especially when funding for free care is limited, it is important to use only the funds, the positive impact of which on the preservation of working capacity and life expectancy is proven.

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

For citation: Mazur N., Miklishanskaya S. Drug therapy for diminished myocardial contractility // *Vrach.* – 2018; 29 (6): 13–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-03>