

# ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗА КРИТЕРІЯМИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

*В.І. Денисюк*

*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова*

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, діагностика, лікування, профілактика, стандарти, доказова медицина.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — нездатність серця забезпечувати належний рівень кровотоку, метаболізм (передусім енергетичний), що відповідає потребам організму.

ХСН є найчастішим і серйозним ускладненням серцево-судинної системи, що призводить до стійкої втрати працездатності та значного скорочення тривалості життя хворих [2, 5, 8—10].

Частота виявлення ХСН за останніх 20 років зросла удвічі, що пояснюється поліпшенням якості ранньої діагностики та збільшенням середньої тривалості життя [9]. Ризик смерті при початкових виявах ХСН становить 5—10%, при розгорнутій симптоматиці — 30—40%. П'ятирічна виживаність для всіх форм ХСН не перевищує 30% у чоловіків і 40% — у жінок.

У вивченні СН у нашій країні величезна роль належить знаменитому вченому, академіку АМН України та Росії, професору, Герою України та Герою Соціалістичної Праці, директору Інституту терапії АМН України Малій Любові Трохимівні, на честь якої названо інститут після її смерті.

**Етіологія:** захворювання міокарда (міокардити, кардіоміопатії, кардіосклерози), набуті та природжені вади серця, підвищення артеріального тиску (АТ) (гіпертонічна хвороба, симптоматичні артеріальні гіпертензії — АГ, легеневі гіпертензії), ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), порушення діастолічного наповнення шлуночків (ексудативний і злипливий перикардити, рестриктивна кардіоміопатія, тампонада серця), надмірні фізичні навантаження, патологічні зміни в малому колі кровообігу (тромбоемболія легеневої артерії, спонтанний пневмоторакс) тощо.

## **Основні патогенетичні ланки ХСН**

1. При ХСН відбуваються спочатку нейрогуморальні, а потім гемодинамічні зміни в системі кровообігу.

2. Активізується симпатико-адреналова система для підтримання АТ на оптимальному рівні, спостерігається перфузія життєво важливих органів і тканин в умовах зниженого серцевого викиду. Збільшення синтезу катехоламінів призводить до підвищення загального периферійного опору артеріальних судин та збільшення постнавантаження; венозної вазоконстрикції — посилення венозного звороту крові до серця, тобто збільшення переднавантаження.

3. Активізується ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). Збільшується синтез ангіотензину II, альдостерону, посилюється реабсорбція натрію та води в ниркових каналцях, внаслідок чого зростає об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищується навантаження на серце, затримуються натрій і вода та виникають набряки.

4. Виникає ендотеліальна дисфункція за рахунок збільшення синтезу вазопресорів (ендотеліну-1, ангіотензину II, тромбоксану) та менше утворюється вазодилаторів (азоту оксиду, простагліцину).

5. Збільшується продукція антидіуретичного гормону (вазопресину), внаслідок чого підвищується реабсорбція натрію в ниркових каналцях під впливом альдостерону, що призводить до зростання ОЦК, артеріальної та венозної вазоконстрикції.

6. Порушуються синтез передсердного натрійуретичного гормону, що зменшує реабсорбцію натрію і води в каналцях та збільшує клубочкову фільтрацію, гальмує синтез реніну, ангіотензину II, альдостерону.

7. Міокард гіпертрофується, перевантажується та ушкоджується, від чого знижується скоротлива здатність серця. Встановлено, що спочатку виникає ремоделювання серця, згодом діастолічна, а потім систолічна дисфункція міокарда, яка спричинює гіпоксію органів і тканин та набряковий синдром.

Класифікація і клініка ХСН загальновідомі, тому про них не йтиметься.

Систолічну дисфункцію виявляють у більшості випадків гострої та хронічної СН, яка характеризується такими гемодинамічними порушеннями [4]:

- зниженням ударного об'єму (УО), хвилинного об'єму кровообігу (ХОК), фракції викиду (ФВ), дилатацією лівого передсердя, збільшенням кінцево-діастолічного розміру (КДР)  $> 55$  мм;
- підвищенням кінцевого діастолічного тиску (КДТ) — тиску наповнення;
- збільшенням кінцево-діастолічного об'єму (КДО) — шлуночкова (міогенна) дилатація;
- застоєм крові в малому та великому колах кровообігу (відповідно при ліво- та правошлуночкової СН).

У 25—30% хворих ХСН визначається діастолічна дисфункція шлуночків, яка супроводжується такими гемодинамічними змінами:

- значним та раннім підвищенням КДТ (тиску наповнення шлуночків);
- застоєм крові у венозному руслі малого та великого кіл кровообігу;
- малозміненими чи нормальними показниками УО, ХОК;
- дилатацією лівого передсердя без значної дилатації шлуночків (малозмінений КДО);
- ФВ ЛШ  $> 45\%$ ;
- концентричною гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ);
- ознаками порушення діастолічного наповнення під час доплерЕхоКГ.

#### **Діагностичні критерії діастолічної дисфункції [6]**

Для діагностування первинної діастолічної СН потрібні три підстави: 1) симптоми СН; 2) збережена або незначно знижена систолічна функція ЛШ (ФВ  $< 45$ — $50\%$ ); 3) ознаки порушення релаксації ЛШ, розтяжності ЛШ або діастолічної жорсткості. Крім того, потрібно обов'язково встановити, чи не уражені легені.

1. У початковій стадії діастолічної дисфункції типовим є порушення розслаблення міокарда, яке характеризується зменшенням швидкості раннього трансмітрального потоку (Е), компенсаторним збільшенням передсердно залежної швидкості цього потоку (А) і як наслідок — зниженням співвідношення Е/А.

2. У пацієнтів з тяжкими хворобами серця може визначатись рестриктивний тип наповнення зі збільшенням швидкості Е, скороченням часу сповільнення піку Е (ΔТ) і помірним збільшенням співвідношення Е/А. Збільшена швидкість раннього наповнення ЛШ (Е) зумовлена підвищенням тиску в лівому передсерді, що й призводить до збільшення раннього діастолічного трансмітрального градієнта тиску.

3. У пацієнтів між порушенням розслаблення і рестриктивним типом діастолічного наповнення співвідношення Е/А і тривалість сповільнення (ΔТ) можуть не змінюватися, це псевдонормальний тип наповнення ЛШ. Він відрізняється від

нормального зменшенням швидкості Е, що визначається за допомогою тканинної доплерЕхоКГ.

Слід зауважити, що три типи діастолічної дисфункції ЛШ (порушення розслаблення, псевдонормальний і рестриктивний) відповідають легкій, середньотяжкій і тяжкій дисфункціям.

Відомо, що при діастолічній дисфункції знижується здатність розслаблення та зменшується розтягнення міокарда — так зване жорстке серце. У хворих з ізольованим порушенням діастолічної функції збільшується КДТ, а ФВ та КДО рееструють у межах норми. У разі порушення розслаблення та зниження розтягнення ЛШ відбувається застій крові у легенях. Унаслідок обмеженого наповнення шлуночків може спостерігатися зниження УО та серцевого викиду, незважаючи на нормальну чи навіть підвищену ФВ. При захворюваннях серця та судин порушення діастолічної функції спостерігається в 30% і більше. Передусім діастолічна дисфункція ЛШ спостерігається при АГ, ІХС, гіпертонічній кардіоміопатії, рестриктивних ураженнях серця, амілоїдозі серця та констриктивному перикардиті.

У хворих із систолічною дисфункцією ефективні діуретики, нітрати та дигоксин, тоді як при діастолічній дисфункції вони можуть погіршувати її функціональний стан.

До клінічних симптомів хронічної лівошлуночкової СН належать такі: задишка під час фізичного навантаження, ортопноє, набряк легень, кардіогенний шок, які супроводжуються застоєм крові в малому колі кровообігу. У великому колі кровообігу визначається підвищення пульсації набухлих шийних вен, збільшення печінки, периферійні набряки, а в пізніх стадіях захворювання — накопичення рідини в порожнинах (асцит, гідроторакс, гідроперикардіум).

У практиці лікарів часто зустрічається резистентна форма ХСН на тлі тяжкого перебігу основного захворювання. **Чинниками ризику резистентності до лікування ХСН є [4, 5]:**

- недіагностовані або погано контрольовані супутні захворювання (ІМ, цукровий діабет, бронхіальна астма, бронхообструктивні захворювання легень, вади серця, хронічні гепатити та цирози печінки, хронічна ниркова та печінкова недостатність тощо);
- виражена гіпертрофія різних відділів міокарда, що призводить до ремоделювання серця;
- кардіомегалія, яка супроводжується значним зниженням інотропної та насеної функції серця (коли ФВ становить 35% і менше), розвиток вираженого набрякового синдрому;
- тяжкі порушення ритму серця (фібриляція та тріпотіння передсердь, шлуночкова пароксизмальна тахікардія, повна АВ-блокада тощо);
- збільшення у крові вмісту глюкокортикоїдів, естрогенів, альдостерону, антидіуретичного гормону, активізація симпатико-адреналової системи, РААС;
- декомпенсований метаболічний та респіраторний ацидоз і алкалоз;
- невиконання хворим призначень лікаря, неадекватне фізичне навантаження, надлишкове споживання кухонної солі, рідини;

- прийом препаратів, що знижують інотропну функцію серця та клінічну ефективність основної терапії (антиаритмічні препарати I класу, АК, нестероїдні протизапальні препарати, коксиби, глюкокортикоїди, трициклічні антидепресанти, літій);
- артеріальна гіпоксемія, гіпоксія, гіпокаліємія, гіпомагніємія;
- застосування деяких антигіпертензивних препаратів (празозин, гідралазин), що затримують рідину в організмі та спричиняють гіпертрофію міокарда.

### **Лікування ХСН**

Мета лікування ХСН [1, 6, 7, 12]:

1. Профілактика (первина мета):
    - профілактика і/або лікування хвороб, що можуть призвести до дисфункції ЛШ та СН;
    - профілактика розвитку СН у разі виявлення серцевої дисфункції.
  2. Підтримання або поліпшення якості життя.
  3. Поліпшення показників виживання.
- Принципи лікування ХСН наведено в алгоритмі 1.

### **Алгоритм 1. Принципи лікування хронічної серцевої недостатності**

#### Крок 1

*Зменшення навантаження на серце:*

- 1) зменшення фізичного та психоемоційного навантаження;
- 2) обмеження вживання рідини до 1 мл та кухонної солі до 2—4 г/добу.

#### Крок 2

*Лікування основного захворювання*

(ІХС, АГ, аритмії, анемія, захворювання легень, дифузні захворювання сполучної тканини тощо).

#### Крок 3

*Підвищення інотропної та насосної функції серця:*

- 1) інгібітори АПФ, які зменшують систолічну дисфункцію ЛШ, нейрогуморальні та електролітні зміни, і запобігають раптовій серцевій смерті; у разі непереносності інгібіторів АПФ застосовують блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) II;
- 2) серцевий глікозид дигоксин по 0,25 мг/добу при фібриляції передсердь;
- 3) симпатоміметичні засоби (допамін, добутамін, добутрекс) на тлі артеріальної гіпотензії.

#### Крок 4

*Виведення надлишкової кількості рідини:*

- діуретики (тіазидові, петльові, калійзберігальні).

#### Крок 5

*Полегшення роботи серця шляхом зменшення ЧСС і поліпшення діастолічної функції:*

- бета-адреноблокатори (карведилол, метопролол сукцинат, бісопрол і небіволл).

#### Крок 6

*Запобігання тромбоемболії:*

- 1) антикоагулянти прямої дії: гепарин — 10 000—20 000 ОД/добу, низькомолекулярний гепарин фраксипарин — 0,3 мл/добу та їхні аналоги;
- 2) антиагреганти (аспірин, тиклід, клопідогрель, плагрил, абциксимаб).

При ХСН проводять розвантаження системи кровообігу:

- 1) гемодинамічне розвантаження (дигоксин, нітрати);
- 2) нейрогуморальне розвантаження (інгібітори АПФ, БРА II, антагоністи альдостерону, БАБ);
- 3) метаболічне розвантаження (цитопротектор триметазидин).

Як свідчать результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з доказової медицини, найефективнішими препаратами в лікуванні ХСН (за ступенем ефективності) є: 1) діуретики; 2) інгібітори АПФ; 3) БРА; 4) БАБ; 5) серцевий глікозид дигоксин при фібриляції передсердь (ФП) (за 20—25 років він з 2-го опустився на 5-те місце).

Діуретики в лікуванні ХСН. При резистентній формі ХСН найефективнішою може бути комбінація із трьох діуретиків: фуросемід + гіпотіазид + спіронолактон. Петльовий діуретик торасемід (трифас), за даними різних авторів, перевищує ефект фуросеміду в 2—8 раз. Так, у дослідженні TORIC доведено, що торасемід знижує загальну смертність на 51,5%, кардіальну — на 59,7%, раптову — на 65,8%. Виразні позитивні клінічні наслідки лікування торасемідом пояснюють допоміжною альдостероновою активністю, частковою блокадою рецепторів ангіотензину II, а також можливістю сповільнення розвитку процесів кардіального фіброзу при ІХС. Поряд із цим торасемід не збільшує втрату калію та кальцію, не порушує ліпідний та вуглеводний обмін (метаболічно нейтральний). Рекомендовані дози торасеміду становлять від 5 до 10 мг/добу (максимально — 20 мг/добу) у разі щоденного прийому.

Проведено багато РКД з доказової медицини щодо вивчення впливу діуретиків при ХСН на кінцеві точки. У хворих з тяжкою ХСН високі дози петльових діуретиків призводять до погіршення виживання, а високі дози інгібіторів АПФ — до зменшення смертності. Тому при тяжкій ХСН потрібно призначати петльові діуретики в невисоких дозах, комбінуючи з інгібіторами АПФ, БАБ чи спіронолактоном. Високі дози петльових та тіазидових діуретиків можуть зумовлювати фатальні аритмії серця за рахунок гіпокаліємії та активації РААС. З 2005 р. поряд зі спіронолактоном застосовують селективний антагоніст альдостерону сплеренон. Спіронолактон і сплеренон застосовують для лікування ХСН у невеликих дозах (до 50 мг/добу). У дослідженнях RALES (1999, застосування спіронолактону) і EPHEBUS (2003; застосування сплеренону) доведено, що при ХСН III—IV функціонального класу за класифікацією NYHA (ФК) після призначення цих діуретиків зменшилася загальна смертність від серцево-судинної патології. Діуретики завжди слід поєднувати з інгібіторами АПФ і БАБ.

Більшість дослідників вважають, що в разі безсимптомної та малосимптомної систолічної дисфункції ЛШ (ХСН I—II ФК) застосовувати діуретики не слід, бо вони стимулюють симпатико-адреналову систему і РААС.

Таблиця 1. Рекомендовані дози діуретиків у Європі для лікування серцевої недостатності з деякими змінами [7]

Препарат	Початкова доза, мг	Максимальна доза, мг	Головні побічні реакції
Петльові			
Фуросемід	20—40	250—500	Гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія
Буметамід	0,5—1,0	5—10	Гіперурикемія, порушення толерантності до глюкози
Торасемід (трифас)	5—10	100—200	Порушення кислотно-основного стану
Тіазиди і тіазидоподібні			
Бендрофлуметіазид	2,5	10	Гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія
Гідрохлортіазид	25	50—75	Такі самі
Метолазон	2,5	10	Гіперурикемія, порушення толерантності до глюкози
Ундапамід	2,5	2,5	Порушення кислотно-основного стану
Калійзберігальні			
Амілорид	5	40	Гіперкаліємія, висипка
Тріамтерен	50	200	Гіперкаліємія
Спіронолактон	25	50	Гіперкаліємія, гінекомастія

Таблиця 2. Рекомендовані початкові і підтримувальні дози інгібіторів АПФ в Європі для лікування ХСН [7]

Препарат	Початкова доза	Підтримувальна доза
Каптоприл	6,25 мг 3 рази/добу	25—50 мг 3 рази/добу
Еналаприл	2,5 мг 1 раз/добу	10 мг 2 рази/добу
Лізиноприл	2,5 мг 1 раз/добу	5—20 мг 1 раз/добу
Раміприл	1,25—2,5 мг 1 раз/добу	2,5—5,0 мг 2 рази/добу
Транділоприл	1 мг 1 раз/добу	4 мг 1 раз/добу

Останніми роками для лікування ХСН часто застосовують інгібітори АПФ, БРА II і БАБ.

**2. Інгібітори АПФ** мають такі властивості:

- знижують активність симпатико-адреналової системи, РААС, зменшують синтез ендотеліну, тромбоксану та збільшують концентрацію в крові азоту оксиду, простагліну, що супроводжується зменшенням вазоконстрикції та збільшенням вазодилатації;
- сповільнюють процеси ремоделювання серця, судин та інших органів;
- сприяють регресу гіпертрофії міокарда, зменшують систолічну дисфункцію;
- знижують діастолічну ригідність ЛШ;
- спричинюють коронарну вазодилатацію за рахунок збільшення синтезу азоту оксиду та брадикініну;
- запобігають прогресуванню ЛШ;
- сповільнюють формування інтерстиціального фіброзу міокарда;
- зменшують ризик виникнення аритмій;
- поліпшують регіонарний кровотік у нирках, головному мозку, скелетних м'язах та інших органах.

Отже, для лікування ХСН у РКД з доказової медицини вивчали 5 інгібіторів АПФ: каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл та транділоприл, які

сприяли зменшенню частоти повторних госпіталізацій завдяки регресу декомпенсації серця та збільшення виживання хворих.

Інгібітори АПФ застосовують за наявності симптомів ХСН чи дисфункції ЛШ без клінічних виявів. Дозу інгібіторів АПФ збільшують поступово, через кожні 1—2 тиж (одночасно визначають вміст електролітів у крові), до оптимальної. Є дані про те, що в початковій та латентній стадіях СН інгібітори АПФ запобігають розвитку клінічної стадії СН в разі безсимптомної дисфункції ЛШ.

**3. Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) II** є альтернативою інгібіторів АПФ. Ця група препаратів також ефективно знижує смертність і частоту серцево-судинних ускладнень. Тактика застосування БРА II така сама, як і інгібіторів АПФ (табл. 3).

У нещодавніх дослідженнях у пацієнтів з СН чи після ІМ не доведено потенційно негативної взаємодії між БРА II та БАБ (I, A).

**4. БАБ** широко застосовують для лікування хворих з ХСН. Під їхнім впливом спостерігаються:

- негативний хронотропний ефект (зменшення ЧСС);
- негативний інотропний ефект за рахунок зменшення роботи серця;

Таблиця 3. Рекомендовані дози блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) II в Європі при ХСН [7]

Препарат	Добова доза, мг
Кандесартан цилекситил	4—32
Лозартан	50—100
Ірбесартан	150—300
Валсартан	80—320
Телісартан	40—80
Епросартан	400—800

- негативний дромотропний ефект (сповільнюється АВ-провідність);
- зниження активності симпатико-адреналової системи та РААС;
- антигіпертензивний, антиангінальний (антиішемічний), антиадренергічний, антиаритмічний та антифібриляторний ефекти (підвищення порога ФШ);
- сповільнення чи блокування процесів ремоделювання серця;
- поліпшення діастолічної функції;
- збільшення серцевого викиду за тривалої терапії;
- відновлення чутливості β-адренорецепторів до зовнішніх регуляторних стимулів;
- зменшення загибелі кардіоміоцитів (за рахунок некрозу чи апоптозу).

Проведені РКД з доказової медицини дали змогу зробити висновок про те, що при ХСН із БАБ потрібно застосовувати карведилол, метопролол сукцинат, бісопролол і небіволол, які значно зменшують смертність і подовжують тривалість життя. Останні дані свідчать, що небіволол порівняно з плацебо у хворих з ХСН віком понад 70 років знижує тільки комбінований показник загальної смертності і частоту госпіталізацій (рандомізоване дослідження SENIORIS).

Встановлено, що коли попередню дозу БАБ хворі переносять добре, то через кожні 1—2 тиж її можна подвоювати. У разі розвитку артеріальної гіпотензії спочатку зменшують дозу вазодилатора, а в разі потреби на короткий термін зменшують дозу також БАБ [3, 4, 11].

БАБ у комбінації з інгібіторами АПФ зменшують смертність при СН у 2 рази.

**5. Серцеві глікозиди** застосовують при ХСН з певним обмеженням. Їх призначають передусім при фібриляції передсердь (ФП), коли з'являються ознаки ХСН. Дигоксин також рекомендовано пацієнтам з синусовим ритмом на тлі лікування інгібіторами АПФ і БАБ, які зменшують ризик госпіталізацій за прогресування СН.

Щодо застосування неглікозидних кардіотоніків (амринон тощо) при ХСН рекомендацій немає. Однак у літературі наголошується на можливості розвитку ускладнень в разі їхнього застосування. Поряд із цим вказується на перспективність, ефективність та безпеку застосування кальцієвих сенситизаторів (левосимендан) у такої категорії пацієнтів. Лікування резистентної форми ХСН наведено в алгоритмі 2.

### Алгоритм 2. Тактика лікування резистентної форми ХСН

#### Крок 1

Зменшити перед- і постнавантаження серця:

- інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, енам, лізиноприл, периндоприл) в оптимальних дозах.

#### Крок 2

Зменшити перед- і постнавантаження та набряковий синдром:

- комбінація інгібіторів АПФ з діуретиками (еналазид, енафрил, капозид, енап Н, енап НЛ)

#### Крок 3

Корекція переднавантаження, набрякового синдрому та порушень нейрогуморальних систем:

- інгібітори АПФ + БАБ карведилол + діуретик;
- інгібітор АПФ + БРА II лозартан + діуретик;
- інгібітор АПФ + діуретик + бісопролол + триметазидин.

#### Крок 4

Комбіноване лікування резистентної форми ХСН при фібриляції передсердь із застосуванням серцевого глікозиду дигоксину:

- дигоксин + інгібітор АПФ + діуретик;
- дигоксин + карведилол + діуретик;
- дигоксин + БРА II + діуретик + триметазидин;
- дигоксин + інгібітор АПФ + діуретик + альбумін.

#### Крок 5

Ізольована ультрафільтрація крові (обережно), трансплантація серця

Таблиця 4. Схема підбирання доз БАБ, застосованих у рандомізовано-контрольованих дослідженнях

Препарат	Початкова доза, мг	Східчастість досягнутих доз під час підбирання, мг/добу	Бажана доза, мг/добу
Бісопролол	1,25	2,5—3,75—5,0—7,5—10,0	10,0
Метопролол сукцинат	12,5 чи 25,0	25—50—100—200	200
Карведилол	3,125	6,25—12,5—25—50	50
Небіволол	1,25	2,5—5,0—10,0	10,0

### Особливості лікування ХСН у людей літнього віку:

- 1) застосування інгібіторів АПФ чи БРА II;
- 2) БАБ досить добре переноситься хворими літнього віку;
- 3) тiazидові діуретики часто неефективні через низьку швидкість клубочкової фільтрації;
- 4) хворі з СН можуть бути чутливішими до побічних реакцій дигоксину, тому в разі підвищеного рівня креатинину в крові рекомендують починати терапію з малих доз дигоксину;
- 5) використовувати венозні (нітрати) та артеріальні (гідралазин) вазодилататори, а також комбінувати їх слід обережно, оскільки може виникнути артеріальна гіпотензія.

Результати РҚД з доказової медицини свідчать, що за резистентної форми ХСН призначають інколи дуже високі дози фуросеміду (перорально до 2 г/добу і більше). У разі резистентного набрякового синдрому належить переходити на внутрішньовенне введення лазиксу — до 1 г (навіть 4 г) на добу, торасеміду (трифаса) — до 200 мг/добу. Додатково призначають гіпотіазид, спіронолактон та інфузію допаміну (збільшує нирковий кровотік та відновлює чутливість нирок до діуретиків). Проводять ізольовану ультрафільтрацію крові.

У дослідженні RALTS на тлі додавання до комплексу лікувальних засобів спіронолактону в дозі 25 мг/добу при тяжкій СН знизилася смертність на 30%. Спіронолактон діє через альдостеронові рецептори в міокарді, запобігає інтерстиціального фіброзу міокарда чи зменшує його ступінь, поліпшує діастолічну функцію ЛШ, сприяє відновленню структури та функцій судин (зменшує ремоделювання серця та судин).

Серцевий глікозид дигоксин застосовують при ФП тільки в разі неефективності від БАБ, інгібіторів АПФ і діуретиків, а спіронолактон — при ХСН III—IV ФК. Поряд із цим хворі з ХСН обов'язково повинні зберігати фізичні навантаження у вигляді ходьби, тому що більшість симптомів декомпенсації серця значно посилюються саме при детренуванні.

Терапія інгібіторами АПФ і БАБ теж сприятлива у разі декомпенсації серця легкого і помірного ступеня тяжкості при термінальній стадії ХСН. Надто високий ризик декомпенсації ХСН після застосування БАБ, тому в резистентній стадії ХСН потрібно обережно призначати ці препарати. Інгібітори АПФ і БАБ не слід призначати хворим, у яких систолічний АТ нижчий від 80 мм рт. ст. Своєю чергою БАБ не слід рекомендувати хворим з виразним набряковим синдромом, оскільки вони можуть його посилювати. Лікування інгібіторами АПФ і БАБ розпочинають з малих доз. Клінічні дослідження із застосуванням лізиноприлу та карведилолу засвідчили, що навіть у малих дозах ці препарати можуть бути корисними при резистентній формі ХСН. Опубліковано дані, що спіронолактон збільшує тривалість життя та знижує ризик госпіталізації хворих з термінальною стадією ХСН зі збереженою функцією нирок.

За останні 25 років проведено кілька тривалих проспективних досліджень з визначенням ефективності застосування БАБ при ХСН. РҚД з доказової медицини з використанням карведилолу, проведених у США, CIBIS-II (біспролол), COPERNICUS (карведилол) було припинено раніше від наміченого строку, оскільки у всіх випадках спостерігалися поліпшення ФК СН, збільшення ФВ, зниження смертності та збільшення терміну виживання хворих. Встановлено, що за ефективністю БАБ перевищують інші препарати, в тому числі й інгібітори АПФ. БАБ призначають при ХСН II—III ФК, а при IV ФК питання застосування їх ще не вирішено. БАБ призначають через 2—3 міс після стабілізації стану хворого. При ХСН після призначення БАБ максимального ефекту слід очікувати через 6—9 міс.

У кардіології є два стани, коли БАБ використовують не тільки при хронічній, а й гострій СН — це мітральний стеноз і гіпертрофічна кардіоміопатія. Позитивну дію БАБ у цьому разі пояснюють сповільненням ЧСС і збільшенням тривалості діастолі, діастолічного наповнення серця та зменшення сили скорочення шлуночків. Через означені фармакодинамічні зміни збільшується серцевий викид, зменшується венозний застій крові в легенях та поліпшується загальний стан організму.

Якщо виникає задишка під час фізичного навантаження, з'являються ортопноє, набряк легенів, найефективнішими є інгібітори АПФ, венозні дилататори та діуретики або їх поєднання. При ХСН ІА стадії застосовують у мінімальних дозах гіпотіазид, ІІБ стадії — фуросемід, торасемід тощо. Добовий діурез у період активної діуретичної терапії не повинен перевищувати 2—2,5 л/добу, бо надмірна діуретична терапія призводить до рефрактерного набрякового синдрому, оскільки позаклітинна рідина не встигає перейти в судинне русло, внаслідок чого різко падає ОЦК і виникає гіповолемія.

Серцевий глікозид дигоксин, за даними РҚД DIG, у хворих з ХСН з ФВ ЛШ понад 45% збільшував смертність та істотно не впливав на частоту госпіталізації. Тільки у чоловіків з ФВ ЛШ 45% дигоксин значно знижував потребу в госпіталізації і не збільшував при цьому смертність. Однак у ретроспективних дослідженнях доведено, що у хворих з ХСН після приєднання до дигоксину інгібіторів АПФ чи БАБ не зростає смертність та нівелиюються негативні властивості дигоксину цими препаратами. Деякі дослідники роблять висновок, що дигоксин не слід застосовувати за збереження синусового ритму. У РҚД DIU [1997] з доказової медицини доведено, що в разі застосування дигоксину в комбінації з інгібіторами АПФ і діуретиками при ХСН «серцева» смертність не зменшилася, але на 12% сповільнилося прогресування декомпенсації серця.

РҚД з застосуванням неглікозидних інотропних засобів (мідринон, допамін, ібопамін, пімомедан) на тлі інгібіторів АПФ і діуретиків привело до зростання смертності при ХСН на 26—80%, що свідчить про недоцільність застосування стратегії «батого» при лівошлуночковій СН.

У РКД із доказової медицини повідомляється, що в разі застосування інгібіторів АПФ і БРА II у хворих з ХСН після ІМ істотно збільшується показник виживання хворих (на 18—40%), зменшується ризик повторного ІМ (на 19—25%), тому їх належить призначати таким пацієнтам.

При ХСН дають змогу продовжувати тривалість життя інгібітори АПФ, БРА II і БАБ, однак найліпших наслідків у цьому напрямку досягнуто в разі застосування комбінації інгібіторів АПФ з БАБ карведилолом.

У РКД RALES доведено, що антагоніст альдостерону спіронолактон при ХСН достовірно поліпшує прогноз, зменшує смертність, прогресування ХСН і запобігає повторній госпіталізації.

РКД довели, що пролонговані нітрати на тлі інгібіторів АПФ (або без них) не поліпшують прогноз, а частіше, навпаки, збільшують смертність хворих порівняно із хворими, які приймали інгібітори АПФ без нітратів. Єдиним винятком із цього правила є хворі на стенокардію, котрим нітрати показані.

Із метаболічних засобів глюкозо-інсуліно-калієва суміш (забезпечує збільшення надходження глюкози і зменшення надходження жирних кислот у міокарді) при ІМ сприяла зниженню смертності на 28%. Однак РКД у цьому напрямку не приводили. Поряд із цим у разі застосування L-каротину при ХСН в одному РКД не виявлено зменшення смертності і частоти госпіталізації. Багатоцентрових РКД при ХСН із застосуванням триметазидину теж не проводили.

Призначення препаратів ендотеліну-1 (бозетан, тезозентан, енразентан) як інгібіторів вазопептидаз (омапатрилату) та антагоністів імунозапальної активації не сприяло поліпшенню прогнозу у хворих з ХСН, тому ці препарати вилучено із переліку рекомендованих для застосування в клінічній практиці.

Лікування ХСН залежно від типу дисфункції міокарда наведено в алгоритмі 3.

### **Алгоритм 3. Диференційне лікування систолічної та діастолічної ХСН**

#### **Крок 1**

*Лікування систолічної ХСН:*

- діуретики;
- інгібітори АПФ чи БРА II та їхнє поєднання з діуретиками (в разі систолічного АТ не менше 90 мм рт. ст.), серцевий глікозид дигоксин при ФП (але він малоефективний за збереженого синусового ритму).

#### **Крок 2**

*Лікування діастолічної ХСН*

Збереження синусового ритму та зменшення ЧСС до 50 за 1 хв, що супроводжується подовженням діастолі:

- при АГ: інгібітори АПФ, БРА II, БАБ, АК верапаміл чи дилтіазем (без прогресування СН);
- при ішемії міокарда: БАБ, АК верапаміл чи дилтіазем, можна нітрати;
- при гіпертрофічній кардіоміопатії: БАБ, АК верапаміл чи дилтіазем;

- при ознаках ХСН (задишка) діуретики застосовують обережно, в мінімальних дозах (у великих дозах вони знижують АТ та зменшують серцевий викид);
- серцеві глікозиди протипоказані

*При діастолічній дисфункції міокарда проводити негостатньо обґрунтоване лікування часом небезпечніше, ніж його не проводити.*

Одним із нових методів лікування ХСН є пересадка в міокард мезенхімальних стовбурових клітин з метою поліпшення скоротливої здатності серця. У хворих з серцево-судинними хворобами уже через місяць після трансплантації стовбурових клітин поліпшуються регіонарна перфузія і діастолічна функція ЛШ, поліпшується якість життя. Цей безпечний метод лікування можна призначати хворим, які чекають операції трансплантації серця або в процесі підготовки при ХСН до реконструктивної операції на серці, заміщення післяінфарктного фіброзного поля життєздатними кардіоміоцитоподібними клітинами [13]. Таким чином, введення стовбурових клітин кісткового мозку в серце є ефективним методом лікування ХСН.

**Профілактика ХСН.** Розвитку дисфункції шлуночків і СН можна запобігти або сповільнити його шляхом лікування захворювань, що призводять до неї, передусім АГ, ІХС (І, А). Запобігання розвитку СН повинно стати головною метою терапії.

У разі дисфункції міокарда передусім (якщо це можливо) слід усунути її причини (ішемія, вплив токсичних агентів, алкоголю, медикаментів, хвороби щитоподібної залози), якщо успіх від втручання

**Таблиця 5. Диференційоване лікування ХСН залежно від виразності дисфункції лівого шлуночка**

Виразність ХСН	Фармакологічний препарат
Безсимптомна дисфункція ЛШ	Інгібітори АПФ чи БРА II БАБ після перенесеного ІМ Антагоністи альдостерону за недавно виниклого ІМ Серцеві глікозиди при ФП
ХСН II ФК	Інгібітори АПФ чи БРА II Діуретики при набряковому синдромі БАБ Антагоністи альдостерону за недавно виниклого ІМ Серцевий глікозид дигоксин при ФП
ХСН III—IV ФК	Інгібітори АПФ чи БРА II Діуретики в різних комбінаціях БАБ Антагоністи альдостерону Серцевий глікозид дигоксин при ФП
ХСН IV ФК (тяжка форма)	Інгібітори АПФ у поєднанні з БРА II Діуретики в різних комбінаціях БАБ Антагоністи альдостерону Серцевий глікозид дигоксин при ФП

перевищує ризик. Однак, коли вказані причини неможливо усунути, то лікування спрямовують на сповільнення чи запобігання розвитку дисфункції ЛШ, котра підвищує ризик СН і РСС.

Відомо, що фізичні вправи поліпшують функцію скелетних м'язів і функціональні можливості пацієнтів. Таким хворим треба виконувати щоденні фізичні вправи, щоб не розвинулася СН. Програми тренувань рекомендують пацієнтам з II—III ФК СН.

Приблизно 50% хворих з ХСН помирають від РСС. З метою її профілактики їм рекомендують:

1) БАБ, інгібітори АПФ, БРА II, антагоністи альдостерону (верошпірон), котрі сприяють зменшенню шлуночкової екстрасистоїї, пароксизмальної тахікардії, ФП. Допоміжне призначення антагоністів альдостерону до інгібіторів АПФ і БАБ знижує ризик аритмічних ускладнень та поліпшує прогноз у хворих з ХСН і дисфункцією ЛШ;

2) аміодарон при ХСН не знижує ризик РСС, тому його призначати не слід, а при ХСН III—IV ФК

він може навіть збільшувати ризик смерті через аритмогенну дію;

3) при ХСН імплантування кардіовертерів-дефібриляторів має позитивний ефект, зменшує ризик РСС, однак це є не заміною антиаритмічної терапії, а лише ефективним доповненням до неї. Оптимальним є поєднання імплантації кардіовертерів-дефібриляторів з терапією БАБ та інгібіторами АПФ, що значно ефективніше запобігає виникненню РСС;

4) при ХСН БАБ (включаючи невисокі дози соталолу) разом із блокаторами РААС (інгібітори АПФ, БРА II і блокатори альдостерону) залишаються засобом вибору при ХСН у профілактиці РСС;

5) у дослідженні WATCH у хворих на ХСН не зауважено істотної різниці щодо застосування варфарину, аспірину та клопідогрелю. Однак при ХСН на тлі ФП варфарин ефективніше запобігає тромбоемболічним ускладненням, ніж аспірин і клопідогрель, що доведено РКД з доказової медицини.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронков А.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности: комментарии в свете доказательной медицины.— К., 2003.
2. Воронков А.Г. Хронічна серцева недостатність: практичний посібник.— К.: Четверта хвиля, 2004.— 198 с.
3. Воронков А.Г. Современные европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности: Что нового? // Therapia.— 2006.— № 1.— С. 6—12.
4. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Таємниці, стандарти діагностики та лікування.— Вінниця: ДП ДКФ, 2006.— 704 с.
5. Денисюк В.І., Серкова В.К. Болезни сердца и сосудов, резистентные к лечению.— Винница: Логос, 1999.— 200 с.
6. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Основні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства — 2005. Ч. I // Серце і судини.— 2006.— № 1.— С. 12—19.
7. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Головні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства — 2005. Ч. II // Серце і судини.— 2006.— № 2.— С. 24—35.

8. Доказова медицина та огляд міжнародних консенсусів в лікуванні хвороб органів кровообігу / За ред. В.М. Москаленка.— К., 2003.— 211 с.

9. Малая А.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы.— Х.: Торсинг, 2002.— 768 с.

10. Марев В.Ю. Новые идеи в лечении хронической сердечной недостаточности. Инотропная стимуляция сердца в эру ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторов // Кардиология.— 2001.— № 12.— С. 5—13.

11. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова.— М.: Титтерра, 2005.— 972 с.

12. Современные подходы к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца // Кардиология.— 2004.— № 12.— С. 4—15.

13. Шумаков В.Н., Козаков С.Н., Онищенко Н.А. и др. Первый опыт применения аутометических мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда // Рос. кардиол. журн.— 2003.— № 5.— С. 42—50.

### ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПО КРИТЕРИЯМ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.И. Денисюк

В статье представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований по диагностике, лечению и профилактике хронической сердечной недостаточности с учетом достижений доказательной медицины.

### CHRONIC HEART FAILURE DIAGNOSTIC STANDART, TREATMENT AND PROPHYLAXIS IN ACCORDANCE WITH CONCLUSIVE MEDICINE

V.I. Denisjuk

The results of conducted randomised and controlled investigations in diagnostic, treatment and prophylaxis of chronic heart failure in accordance with conclusive medicine were discussed in article.