

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ИНОТРОПНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ИЛИ РАЗГРУЗКА СЕРДЦА (СООБЩЕНИЕ 3)

В.Ю.МАРЕЕВ

TREATMENT OF HEART FAILURE - INOTROPIC STIMULATION OR LOAD REDUCTION. (COMMUNICATION 3)
V.YU.MAREEV

Кардиологический научный центр РАМН, Москва

В статье дается подробный анализ современных представлений о нейрогуморальной модели патогенеза хронической сердечной недостаточности и анализируется применение препаратов, влияющих на нейрогормоны: ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензин-II-рецепторов, антагонистов альдостерона и β -адреноблокаторов в лечении ХСН.

The article analysed modern concepts concerning neuro-hormonal model of congestive heart failure. In details described mechanisms of actions and effects of different neuro-hormonal mediators: ACE-inhibitors, A-II receptors antagonists, aldosterone receptors antagonists and β -adrenoblockers in the complex treatment of CHF.

В предыдущих сообщениях (Кардиология, 12,1993,с.6 — 14 и Кардиология, 12, 1994, с.4 — 11) были подробно рассмотрены вопросы инотропной стимуляции сердца с использованием сердечных гликозидов и негликозидных инотропных средств, гемодинамической разгрузки деятельности сердца, в результате назначения периферических вазодилататоров и, наконец, возможности нейрогуморальной разгрузки сердца при включении в комплексную терапию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Бесспорно, рассмотренные препараты и их сочетания являются основой комплексного лечения декомпенсации сердечной деятельности сегодня, в середине 90-х годов. Однако, как мы уже отмечали выше, на каждом уровне наших представлений о патогенезе хронической сердечной недостаточности меняется и принципиальный взгляд на перспективы того или иного вида терапии декомпенсации сердечной деятельности. Для середины 90-х годов краеугольным камнем патогенеза ХСН видится гиперактивация нейрогормональных систем и залогом успешной терапии декомпенсации сердечной недостаточности является применение препаратов, блокирующих действие основных нейрогормонов.

Схема взаимодействия основных нейрогуморальных систем представлена на рис.1. Как видно, образование основного эффектора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ангиотензина-Н — в основном связано с активностью трех типов ферментных систем. Актив-

ность ренина плазмы (АРП) определяет скорость образования ангиотензина-І. Превращение не активного декапептида ангиотензина-І в ангиотензин-II происходит, по-видимому, под влиянием нескольких видов ферментов. Вопреки распространенному представлению ангиотензинпревращающий фермент, представляющий собой карбоксипептидазу, успешно блокируемый ингибиторами АПФ (каптоприл и др., см. подробнее Кардиология, 12, 1994, с.4-11), определяет образование лишь 15 — 20% ангиотензина-П. А оставшееся количество ангиотензина-П образуется под действием ферментов химаза и не доступно контролю ингибиторами АПФ. На схеме точка приложения действия ингибиторов АПФ показана цифрой 1. Исходя из этого, несмотря на крайне высокую эффективность ингибиторов АПФ, актуальным является использование в лечении ХСН других групп лекарств, обладающих нейромодуляторной активностью.

2.4 АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИН-II РЕЦЕПТОРОВ

Действие ангиотензина-II в организме больного с ХСН можно нивелировать двумя путями — нарушить его синтез (например, применением ингибиторов АПФ) и блокировать его эффекты, реализуемые через специальные рецепторы. На рис. 1 это обозначено цифрой 2. Собственно говоря, применение антагонистов ангиотензина-П, конкурентно занимающих ангиотензиновые ре-



Рис. 1. Схема нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности и точки приложения действия основных нейрогуморальных медиаторов.

1 - ингибиторы АПФ, 2 — антагонисты рецепторов к ангиотензину-II, 3 — антагонисты альдостерона, 4 — р-адреноблокаторы. Объяснения в тексте.

цепторы и не позволяющие ангиотензину-II реализовать свои эффекты, по времени даже опережало появление ингибиторов АПФ. В начале 70-х годов было сообщено более чем о 200 пептидных аналогах ангиотензина-II, призванных блокировать ангиотензиновые рецепторы (A.Khosla et al., 1974). Наиболее известным из них был препарат *саралазин*. Именно результаты успешного экспериментального, а затем и клинического применения саралазина при артериальной гипертензии подтвердили верность концепции о необходимости блокады РААС при гипертензии и ХСН. Очень важен тот факт, что действие саралазина нарастало при хроническом применении и усиливалось после предварительного назначения мочегонных. Однако саралазин и другие пептидные аналоги ангиотензина-II имели два кардинальных недостатка: применялись только внутривенно и имели частичный агонистический эффект (т.е. рецепторы могли узнавать саралазин как ангиотензин-II, что сопровождалось не снижением, а повышением АД). Эти недостатки, а также успешное внедрение в клиническую практику перорального ингибитора АПФ каптоприла на многие годы отодвинуло внедрение в клинику ингибиторов ангиотензиновых рецепторов, но не дискредитировало саму идею подобной терапии.

С начала 80-х годов начинается новый этап в изучении блокады ангиотензиновых рецепторов. Рецепторы к ангиотензину-II были выявлены в

различных органах и тканях организма, в том числе и в сердце, что позволяет ангиотензину-II как циркулирующему, так и локальному, тканевому, оказывать многочисленные физиологические эффекты. Основными типами рецепторов являются так называемые AT_1 и AT_2 , обнаруживаемые в миокарде в соотношении примерно 60/40. Подобное деление важно и потому, что были синтезированы вещества избирательно влияющие только на AT_1 - или только на AT_2 -рецепторы. Плотность ангиотензиновых рецепторов меняется при различных состояниях. Например, при снижении сократимости миокарда и развитии ХСН она существенно снижается, в то время как при вазореальной гипертензии и гипертрофии миокарда плотность и чувствительность ангиотензин-II-рецепторов может возрастать. Рецепторы AT_1 определяют все основные известные эффекты ангиотензина-II: вазоконстрикцию, инотропный эффект, увеличение гипертрофии миокарда, стимуляцию синтеза альдостерона. В последние годы появились сообщения о двух различных подтипах AT_1 -рецепторов — AT_{1A} и AT_{1B} , выделенных из гладкомышечных клеток сосудистой стенки и мозгового вещества надпочечников в разной концентрации. Возможно, одни из таких рецепторов преимущественно ответственны за гемодинамические, а другие за нейрогуморальные эффекты ангиотензина-II, но окончательное выяснение этого вопроса — дело будущего. Также остается не выяс-

ценной роль АТ₂, хотя есть предположение, что эти рецепторы могут определять влияние ангиотензина-Н на коллагеновый матрикс и/или фактор роста. В таком случае в перспективе важным может оказаться создание и использование препаратов избирательно блокирующих АТ₂.

С точки зрения середины 90-х годов наиболее рациональным является использование не-пептидных препаратов, блокирующих АТ₁-рецепторы. О таких свойствах некоторых производных имидазола впервые сообщили в 1982 г. Furukawa и соавт. К середине 90-х годов синтезирован целый ряд непептидных блокаторов А-П-рецепторов, из которых наиболее известны пероральные препараты ЛОСАРТАН (DuPont / Merck-Sharpe&Dohme), ИРБЕСАРТАН (Sanofi/Bristol-Myers-Squibb) и ВАЛСАРТАН (Ciba-Geigy), разрешенные для клинических испытаний и проходящие проверку в России.

Первые исследования у больных с ХСН показали, что лосартан в дозах 25 — 50 мг демонстрировал оптимальное вазодилатирующее действие, усиливающееся при хроническом применении в течение 12 нед и приводящее к достоверному росту СИ, снижению давления в легочной артерии и уменьшению ЧСС. Параллельно снижалась концентрация альдостерона и норадреналина (что видно из схемы на рис.1) и несколько возрастало содержание А-П. Принципиально результаты оказались такими же, как и при использовании ингибиторов АПФ. Кроме того, в рандомизированном сравнительном исследовании лосартана с эналаприлом было доказано, что замена ингибитора АПФ на блокатор А-П-рецепторов на 12 нед позволяла сохранить положительное действие эналаприла. Иными словами, не-пептидные блокаторы А-П-рецепторов могут оказаться одним из эффективных средств лечения ХСН наряду с ингибиторами АПФ. Однако наличие двух групп препаратов схожих по клиническим эффектам требуют обоснования их использования. Поэтому необходимо определить какие преимущества и недостатки имеет назначение ингибиторов А-П-рецепторов перед ингибиторами АПФ? В каких случаях врач-кардиолог должен предпочесть, например, лосартан каптоприлу? Если ответить на этот вопрос коротко, то можно констатировать, что пока очевидных преимуществ у блокаторов А-П-рецепторов не выявлено и их применение должно ограничиться лишь случаями непереносимости или развития побочных эффектов от применения ингибиторов АПФ, что не превышает 7 — 9% декомпенсированных больных. Но мы представили в виде таблицы эффекты двух рассматриваемых групп лекарств с тем, чтобы сравнительный анализ был максимально объективным.

Как следует из таблицы, различия в действии ингибиторов АПФ и блокаторов А-П-рецепторов незначительные и связаны, в основном, с влиянием на калликреин-кининовую систему. "Защитники" блокаторов А-П-рецепторов видят в этом преимущества, а именно меньшее количество побочных эффектов и, прежде всего, кашля. Однако, как мы отмечали в предыдущей части нашей статьи, влияние на калликреин-кининовую систему определяет многие положительные эффекты ингибиторов АПФ и, в частности, органопротекторное влияние, которое если и будет выявлено у блокаторов А-П-рецепторов, то значительно более слабое. Поэтому "противники" блокаторов А-П-рецепторов склоняются к мнению о меньшей эффективности этой группы лекарств в сравнении с ингибиторами АПФ. Скорее всего "нишей" для применения блокаторов А-П-рецепторов в ближайшее время будут те 7 — 9% больных с ХСН, у которых ингибиторы АПФ вызывают развитие побочных реакций, прежде всего в виде ухудшения функции почек, кожных реакций и кашля. Однако этот вид лечения ХСН с применением блокаторов А-П-рецепторов активно исследуется и несомненно может иметь перспективы, в том числе в результате создания новых лекарственных препаратов этого класса, более избирательно влияющих на те или иные виды А-Н-рецепторов.

Таблица

Показатель	Ингибиторы АПФ	Блокаторы А-П-рецепторов
Вазодилатация	выраженная	выраженная
Гемодинамика	улучшается	улучшается
Ремоделирование ЛЖ	выражено	действие слабое
Клиническое действие	снижение ФК ХСН и индекса одышка-усталость	снижение ФК ХСН и индекса одышка-усталость
ЧСС	незначительно снижается	незначительно снижается
Норадреналин	снижается	снижается
Альдостерон	снижается	снижается
Ангиотензин-П	снижается	повышается
Вазопротекция	выражена	не доказана
Ренопротекция	выражена	не доказана
Мочевина и креатинин	не меняются или незначительно увеличиваются	не меняются или слегка снижаются
Калий	увеличивается	не меняется
Кожные реакции	4-5%	неизвестно, но видимо меньше
Кашель	5%, отмена — 2%	не выявлен

2.5. АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Наверняка любой кардиолог, да и не только кардиолог, а любой практикующий врач-интернист хорошо знает препарат *альдактон* (верошпирон), который более 30 лет используется в лечении ХСН. Как всем хорошо известно этот препарат конкурентно занимает рецепторы в дистальных почечных канальцах, на которые должен воздействовать альдостерон, предотвращает ионообмен натрия на калий и обладая слабым мочегонным эффектом тем не менее предотвращает электролитные изменения, вызываемые мочегонными средствами. Эффект *альдактона* (верошпирина) существенно усиливался при сочетании с активными диуретиками. Вообще современный взгляд на *использование мочегонных препаратов в лечении ХСН* в определенной степени остался за рамками нашей статьи. Мы лишь констатировали, что применение мочегонных потенцирует действие ингибиторов АПФ и антагонистов альдостерона. Однако к середине 90-х годов сложился в определенной степени новый взгляд на обоснованность применения диуретиков в лечении ХСН. Не секрет, что эти лекарственные средства вызывают электролитный дисбаланс и активацию РААС, играющую важнейшую роль в прогрессировании декомпенсации сердечной деятельности. Поэтому в последние годы был проведен ряд специальных исследований по уточнению роли диуретиков в комплексном лечении ХСН.

Специальный анализ исследования SOLVD, в которое было включено более 2500 больных, получавших после рандомизации ингибитор АПФ эналаприл в сравнении с плацебо (двойной-слепой метод контроля) показал, что в группе пациентов, получавших наряду с эналаприлом (1100 больных) или плацебо (1096 больных) мочегонные препараты (фуросемид или гидрохлортиазид), снижение риска смерти составило лишь 13% и было статистически недостоверным. В подгруппе же пациентов, не получавших активных мочегонных препаратов вместе с эналаприлом (185 больных) или плацебо (188 больных), снижение риска смерти составило 35,4%, что было достоверным ($p=0,026$), несмотря на небольшое количество наблюдений (H.Pouleur, 1994). То есть, несмотря на диуретическое действие и улучшение субъективного состояния больных с ХСН, применение мочегонных препаратов нельзя обосновать с патогенетической точки зрения. Как следует из приведенного примера, эти препараты могут негативно влиять на прогноз больных с ХСН, прежде всего в связи с электролитными сдвигами и усугублением нарушений ритма сердца, а также в результате провоцирования тром-

бозов и эмболий. Естественно возник вопрос: а можно ли отказаться от применения диуретиков в комплексной терапии ХСН в эру ингибиторов АПФ и других средств, блокирующих активность нейрогуморальных систем в организме? Был проведен ряд исследований по отмене мочегонных больным с ХСН, наибольшим по количеству наблюдений и оптимальным по дизайну является исследование W.C.Grinstead и соавт., 1992. Было отобрано 44 больных с умеренной, но клинически выраженной ХСН II — III стадий с ФВ <37%, стабилизированных на терапии гликозидами и фуросемидом (дозы 40 — 100 мг/сут). Рандомизированно двойным слепым методом 22-м из них к лечению был добавлен ингибитор АПФ лизиноприл, а 22-м — плацебо. После этого была сделана попытка отмены фуросемида на 12 нед всем пациентам. Однако у 16 из 22 больных (72,7%), получавших лизиноприл, и у 15 из 22 (68,2%), получавших плацебо, потребовался возврат к диуретикам на 2 — 42-й день после их отмены из-за прогрессирующего ухудшения клинического состояния, одышки и отеков. Единственно в группе, лечившейся лизиноприлом, дозу фуросемида удалось уменьшить по сравнению с исходной в среднем с 60 до 34 мг/сут. То есть даже в эру нейрогуморальной разгрузки можно сделать выводы:

— **диуретики хотя и не относятся к патогенетически обоснованному типу лечения декомпенсации сердечной деятельности, но необходимы для устранения симптомов, связанных с задержкой жидкости, и остаются средствами первой линии в комплексном лечении ХСН;**

— **но использоваться они должны лишь в комбинации с ингибиторами АПФ или антагонистами альдостерона, позволяющими снизить необходимые дозировки мочегонных препаратов, и блокировать их негативное влияние на активность РААС.**

Возвращаясь к проблеме применения верошпирина можно отметить, что после бурной активной молодости в 60 — 70-е годы, когда этот препарат был на гребне успеха, активно исследовался и комбинация фуросемид + верошпирон считалась необходимой для лечения ХСН, наступили годы охлаждения. Это было связано с тремя моментами:

1. Побочными эффектами самого верошпирина (гиперкалиемия, гинекомастия, сложность применения при нарушенной функции почек) и его относительной дороговизной (в сравнении с калиевыми добавками и неконкурентными антагонистами альдостерона);

2. Появлением неконкурентных антагонистов альдостерона и комплексных мочегонных, в частности очень популярного в России триампура;

3. Широким внедрением в практику ингибиторов АПФ.

Практически с начала 80-х годов считалось (см. рис. 1), что ингибиторы АПФ, блокируя образование ангиотензина-И, опосредованно снижают и синтез альдостерона, приводя к росту уровня калия в организме больного с ХСН. Тогда же было высказано мнение, что комбинированное применение ингибиторов АПФ с альдактоном в лечении ХСН опасно из-за быстрого развития гиперкалиемии и почечной недостаточности и такая комбинация не была рекомендована для лечения декомпенсации. После этого интерес к альдактону стал быстро угасать и его применение резко сократилось. Правда стоит заметить, что в начале 80-х годов ингибиторы АПФ, к примеру каптоприл, использовались в очень высоких дозах 150 — 300 мг/сут, в то время как сейчас его рекомендованные дозы 37,5 — 75 мг/сут. Обычные дозы верошпирона при терапии декомпенсации также составляли 150 — 300 мг/сут. А исследования по применению комбинации меньших доз этих препаратов не проводились.

Однако в последние 5 — 7 лет ситуация вновь изменилась. Многочисленные исследования показали гораздо большую роль альдостерона в патогенезе ХСН, чем это казалось ранее. Было выявлено, что альдостероновые рецепторы имеются не только в почках, но и в сердце и в периферических сосудах (рис. 1). Серия исследований, проведенных К.Т.Вебер и G.G.Brilla (1991 - 1993), показала, в частности, важнейшую роль альдостерона в становлении и прогрессировании ХСН. Было показано, что циркулирующий и тканевой альдостерон, действуя на рецепторы кардиомиоцитов, активируют фибробласты, что приводит к увеличению синтеза коллагена, росту коллагенового матрикса и к развитию интерстициального миокардиального фиброза, а это в свою очередь повышает "жесткость" левого желудочка, стимулирует диастолическую дисфункцию и прогрессирование ХСН. Эти результаты потребовали пересмотра концепции нейрогуморальной блокады при ХСН.

Если посмотреть внимательно на схему на рис. 1, то видно, что синтез альдостерона зависит не только от активности ренин-ангиотензиновой системы и уровня ангиотензина-И, но и от других механизмов (АКТГ, гиперкалиемия). В частности исследования, проведенные нашей группой, показали, что повышенный уровень альдостерона плазмы встречается у 17,2% больных с ХСН I ФК, у 28,8% больных с ХСН II ФК и у 64,3% больных с ХСН III ФК, в то время как повышение активности ренина заметно отставало и регистрировалось соответственно у 3,3, 18,2 и 52,8% больных с ХСН при росте ФК соответ-

ственно (Ю.М.Лопатин и соавт., 1995). То есть **повышение содержания альдостерона в плазме не строго параллельно** активации ренин-ангиотензиновой части этой **нейрогормональной** системы.

Кроме того, как уже говорилось выше, синтез ангиотензина -II происходит не только в результате действия АПФ, но и другой группы ферментов — химаз (рис.1). Поэтому ингибиторы АПФ не могут полностью блокировать этот процесс. Таким образом, даже теоретически ингибиторы АПФ не должны полностью и стабильно блокировать синтез альдостерона, стимулируемый ангиотензином-Н. Также, как видно из рис.1, одним из стимуляторов синтеза альдостерона является содержание калия в плазме больных с ХСН. Увеличение содержания калия в плазме при применении ингибиторов АПФ — второй момент, не позволяющий стабильно снижать уровень альдостерона в организме больных с ХСН. И, наконец, может активироваться и третий путь синтеза альдостерона путем повышения активности АКТГ (рис.1). Все эти теоретические предпосылки полностью подтвердились результатами клинических исследований, проводившихся нашей группой. При годичном лечении 44 больных с ХСН каптоприлом было обнаружено отсутствие параллельных изменений в концентрации различных компонентов РААС. Стабильный клинический эффект каптоприла приводил к стабильному снижению уровня ангиотензина-II в плазме на: 16,2% после 2 нед лечения, на 29,4% после 8 нед и на 53,8% через год терапии. В то же время, максимальное снижение уровня альдостерона было отмечено через 2 нед лечения (на 40,4%), а затем наблюдалось "ускользание" эффекта каптоприла и через 8 нед лечения снижение уровня альдостерона составляло — 26,8%Б, а через год терапии только 14,4% и было недостоверным (В.Ю.Мареев, 1990). Более того, снижение уровня альдостерона было высокостоверным у больных с исходно высокоренинной ХСН — на 30,8% в сравнении с 3,7% у норморенинных больных. По результатам исследований 1985 — 1990 гг., проведенных нашей группой, высокоренинная форма ХСН отмечена у 56,4% больных с ХСН III — IV ФК (В.Ю.Мареев и соавт., 1990), а по результатам исследований 1991 — 1995 гг., как уже было отмечено выше, 52,8% больных с III ФК имеют высокоренинную форму ХСН. Это свидетельствует о том, что более 40% пациентов даже с тяжелой декомпенсацией не могут рассчитывать на успешное подавление синтеза альдостерона путем назначения ингибиторов АПФ и требуют специфического лечения антагонистами альдостерона.

Причем очень важно подчеркнуть воздействие ингибиторов АПФ, антагонистов А-II-рецеп-

торов и антагонистов альдостерона на *различные* механизмы, прогрессирование декомпенсации. Ингибиторы АПФ, как видно из рис.1 (действие обозначено цифрой 1), подавляют образование ангиотензина-II и его действие на A' -рецепторы, что позволяет предотвращать гипертрофию и, в меньшей степени, дилатацию левого желудочка. Сходным действием обладают и блокаторы ангиотензин-II-рецепторов (действие обозначено цифрой 2). Правда ингибиторы АПФ имеют и дополнительные механизмы действия на ремоделирование левого желудочка через калликреин-кининовую систему (см. Кардиология, 1994, № 12, с. 4 — 11). Действие антагонистов альдостерона (*альдактона*) показано на рис.1 цифрой 3. Как видно, альдактон не только обладает диуретическим эффектом и нормализует электролитный профиль, но и предотвращает развитие интерстициального фиброза миокарда и ремоделирование периферических сосудов. Иными словами, антагонисты альдостерона дополняют воздействие ингибиторов АПФ на процессы ремоделирования левого желудочка, что очень важно для больных с ХСН.

Применение антагонистов альдостерона показано уже начиная с ХСН II ФК, когда около 3 пациентов имеют повышенный уровень альдостерона плазмы. Оптимальной дозировкой альдактона (верошпирона) при сочетании с ингибиторами АПФ является 75 мг. Эти данные были получены в результате исследования RALES (B.Pitt et al., 1994). При таких дозировках верошпирона в комбинации с 75 мг каптоприла риск развития гиперкалиемии, практически единственного осложнения, не превышает 7 — 8%, а эффект обоих препаратов выражен в достаточной степени. Таким образом, с позиций 1995 года:

— целесообразно сочетанное применение ингибиторов АПФ с невысокими (75 мг/сут) дозировками антагониста альдостерона альдактона (верошпирона) для достижения максимального воздействия на процессы ремоделирования сердца у больных с клинически выраженной ХСН (начиная со II ФК);

— при этом необходим тщательный контроль за уровнем калия в плазме и своевременное использование активных мочегонных.

2.6. β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ХСН

Один из самых интересных и тем не менее все еще вызывающих споры вопросов — это целесообразность и обоснованность применения β -блокаторов для нейрогуморальной разгрузки у больных с ХСН. В период появления β -блокаторов в клинической практике в 60-е годы счита-

лось крамолрой даже говорить о возможности назначения лекарств, снижающих сердечный выброс, пациентам с декомпенсацией сердечной деятельности. Так, во всех инструкциях по применению β -блокаторов в качестве основного противопоказания к их назначению появилась сердечная недостаточность. И хотя с того времени прошло более 30 лет, в сознании многих врачей не произошел перелом и они традиционно не готовы к применению β -блокаторов у пациентов с ХСН.

Первая успешная попытка применить β -блокаторы в комплексной терапии тяжелых больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) была сделана в Швеции в 1976 г. (F.Waagstein et al., 1976). Тогда главным основанием для назначения метопролола послужила упорная синусовая тахикардия, устранение которой казалось авторам идеи более важным, чем возможный риск снижения сердечного выброса. За прошедшие годы произошли изменения в понимании патогенеза ХСН, причем на первый план, как уже неоднократно говорилось в нашей статье, вышла нейрогуморальная теория патогенеза ХСН. С этих позиций, на рис.1 точка приложения β -блокаторов представлена цифрой 4. Как видно и как было доказано многочисленными исследованиями, β -блокаторы не просто снижают действие катехоламинов (прежде всего норадреналина) на сердце и периферические сосуды, но и оказывают целую гамму разнообразных эффектов:

1. Уменьшение ЧСС;
2. Снижение потребления миокардом кислорода;
3. Уменьшение гипертрофии миокарда;
4. Противоаритмическое и антифибрилляторное действие;
5. Восстановление плотности и чувствительности ρ -рецепторов;
6. Нормализация барорефлекторного ответа;
7. Вазодилатация (?) и улучшение толерантности к нагрузкам;
8. Улучшение диастолической функции левого желудочка;
9. Блокада нейрогуморальных систем, играющих ведущую роль в патогенезе ХСН;
10. Снижение токсического влияния катехоламинов на миокард.

Все эти многочисленные "ЗА" применению β -блокаторов при ХСН лежат на одной чаше весов, а на другой единственное "ПРОТИВ" — это возможное снижение сердечного выброса. Однако возможное дальнейшее уменьшение сократимости миокарда у декомпенсированных больных, что может вести за собой развитие гипотонии вплоть до коллапса, требовало тщательных исследований. Нам удалось обнаружить резуль-

таты 17 завершенных плацебо-контролируемых исследований по лечению различными β -адреноблокаторами пациентов с клинически выраженной ХСН, проведенных с 1976 по начало 1995 г., в которых исследовался их гемодинамический эффект. Три из этих исследований проводились нашей группой. Всего в эти исследования было включено 293 пациента, из которых у 48 (16,4%) р-блокаторы пришлось отменить в связи с разнообразными побочными эффектами. В 8 исследованиях изучался метопролол, в 3-х буциндол, в 3-х карведилол, по одному — атенолол, лабеталол и соталол. Длительность наблюдения колебалась от 3 до 12 мес, количество пациентов от 10 до 25. В результате было доказано, что не только ЧСС достоверно снижалась с 87 до 71 уд/мин ($p<0,02$), но и ФВ возрастала с 23 до 31% ($p<0,05$) и толерантность к нагрузкам (время выполнения работы на велоэргометре — 8 исследований или на тредмиле — 4 исследования) увеличилась на 25% ($p<0,01$). Тщательный анализ показал, что риск падения сократимости и сердечного выброса реален лишь в первые дни (недели) назначения р-блокаторов. Так, в крупном исследовании ВНАТ по применению пропранолола у больных после острого инфаркта миокарда было выявлено, что в первые 30 дней лечения было зарегистрировано 36 эпизодов обострения декомпенсации на р-блокаторе и лишь 23 в группе плацебо (K.Chadda et al., 1986). Наши данные показали снижение ФВ на 3,2% после двух недель лечения больных с ХСН метопрололом (В.-Ю.Мареев и соавт., 1995). При длительном наблюдении в обоих цитируемых исследованиях негативное действие р-блокаторов было преодолено. Тем не менее самым сложным моментом в терапии р-блокаторами декомпенсированных больных является начало лечения. К примеру, в проводившемся в первой половине 80-х годов исследовании ВНАТ, пропранолол назначался в высокой стартовой дозе 80 — 120 мг. В исследовании нашей группы мы начинали терапию метопрололом уже с малых дозировок метопролола — 12,5 мг при эффективном терапевтическом диапазоне 50 — 100 мг. В шведском многоцентровом исследовании MDC метопролол назначался уже в крайне маленькой стартовой дозе — всего 5 мг. И соответственно число отмен препарата, падений АД и обострений декомпенсации в первые недели лечения р-блокаторами больных с ХСН существенно снизилось. Таким образом, **ключом к преодолению единственного серьезного противопоказания для применения р-блокаторов в лечении ХСН — снижению сократимости миокарда и падению АД является начало лечения с очень малых доз ($1/4$ минимальной терапевтической) с постепенным, медленным ее титрованием.**

Второй основной вопрос о том, какой р-блокатор предпочесть для лечения декомпенсации и в каком сочетании его лучше всего назначать. Прежде всего необходимо отметить, что **β -блокаторы не являются средством монотерапии ХСН и должны назначаться только в комбинации с традиционными средствами терапии — диуретиками и ингибиторами АПФ, и, при необходимости, с сердечными гликозидами.** Вопрос о выборе препарата тоже непрост. Наибольшее количество исследований посвящено кардиоселективным р-блокаторам метопрололу и, в последние годы, бисопрололу, которые хорошо известны и изучались в России. Подкупает незначительное количество побочных эффектов, вызываемых этими препаратами и их основательная изученность. Так, именно с этими двумя препаратами были проведены в последние годы два крупных исследования по влиянию на самый основной показатель — выживаемость больных с ХСН.

В исследование MDC, проводившееся в Швеции, было включено 383 больных с дилатационной кардиомиопатией и ФВ $<40\%$, которые рандомизированно, двойным-слепым методом получали метопролол (194 б-х) и плацебо (189) в дополнение к терапии гликозидами, мочегонными, ингибиторами АПФ и/или нитратами. Срок наблюдения составил 12—18 мес. Результаты этого исследования оказались неоднозначными. Если оценивать прямое воздействие на смертность, то количество летальных исходов было даже выше, хотя и недостоверно, в группе с метопрололом (23), чем в группе с плацебо (19). С другой стороны, лечение метопрололом позволило резко снизить число пациентов, потребовавших пересадки сердца в результате неуклонного прогрессирования ХСН (с 19 до 2 случаев, $p=0,0001$). Суммарно снижение неблагоприятных прогнозов (смерть+необходимость пересадки сердца) в исследовании MDC составило 34% ($p=0,058$), хотя и было недостоверным (K.Swedberg et al., 1994).

Наиболее крупным законченным исследованием по влиянию р-блокаторов на смертность больных с ХСН было многоцентровое Европейское исследование CIBIS, спланированное французскими кардиологами. Был включен 641 больной с ХСН III (95%) или IV (5%) ФК и ФВ $<40\%$, получавших лечение бисопрололом (320 больных) или плацебо (321 больной) в дополнение к традиционной терапии. Длительность наблюдения составила в среднем 1,9 лет. Стартовая доза бисопролола 1,25 мг при оптимальной терапевтической — 5 — 10 мг. В результате лечения было достигнуто снижение смертности на 20% (с 67 до 53 случаев в группах бисопролола и плацебо, соответственно, $=0,22$), хотя к сожалению это различие не достигало статистически достоверной

разницы (P.Lechat et al.,1994). А вот количество госпитализаций, связанных с обострением ХСН под влиянием бисопролола, снизилось достоверно с 90 до 61 случая ($p<0,01$). Дополнительный анализ результатов исследования CIBIS показал, что наихудшие результаты были получены у больных с ИБС и постынфарктным кардиосклерозом. А наибольшее снижение смертности при применении бисопролола отмечено у больных с ХСН "неишемической этиологии" (40%, $p=0,06$), пациентов с ДКМП (53%, $p=0,01$) и больных с исходной ЧСС > 80 уд/мин (42%, $p=0,04$). Таким образом, наиболее подходящий контингент больных с ХСН для лечения β -блокаторами — это пациенты с ДКМП и тахикардией (преимущественно синусовой). Однако, дальнейшие исследования с β -блокаторами на большем количестве больных должны внести окончательную ясность и дать ответ на вопрос — действительно ли применение β -блокаторов, в частности кардиоселективных, помогает уменьшать смертность от ХСН.

Сторонники применения классических β -блокаторов при лечении ХСН исходят из того, что внесердечные α_2 -адренергические рецепторы могут играть важную роль в реализации нейрогуморальных эффектов катехоламинов (прежде всего норадреналина). Как видно из рис.1, норадреналин преимущественно через α_2 -адренорецепторы стимулирует синтез ренина и, следовательно, активирует РААС. Это крайне важный механизм, позволяющий говорить о тесном взаимодействии симпатико-адреналовой и РААС в патогенезе ХСН. Схема такого взаимодействия представлена на рис.2. Как видно, выделяемый в синапсах норадреналин воздействует на β -адренорецепторы (преимущественно на β_2) и повышает выработку ренина. Это приводит к активации всей РААС и повышенному образованию ангиотензина-Н. А-И, в свою очередь, воздействует на пре- и постганглионарные рецепторы AT (может быть на какой-то подтип этих рецепторов AT_{1A} или AT_{1B} , см. подробнее раздел 2.4) и вторично стимулирует выработку норадреналина. Из представленной принципиальной схемы видно, насколько важно применить любой из видов нейрогуморальной разгрузки, чтобы разорвать порочный круг прогрессирования ХСН. Подтверждение этой гипотезы было получено в многочисленных исследованиях, в том числе и проводившихся нашей группой. Так, использование ингибитора АПФ каптоприла не только снижает образование А-И и его концентрацию в плазме с 34,7 до 11,5 пг/мл ($p<0,001$) через 6 мес лечения, но и приводит к подавлению выработки катехоламинов: концентрация норадреналина снижается с 410,7 до 288,2 пг/мл, $p<0,01$; и адреналина со 121,6 до 63,1 пг/мл, $p<0,001$). То есть

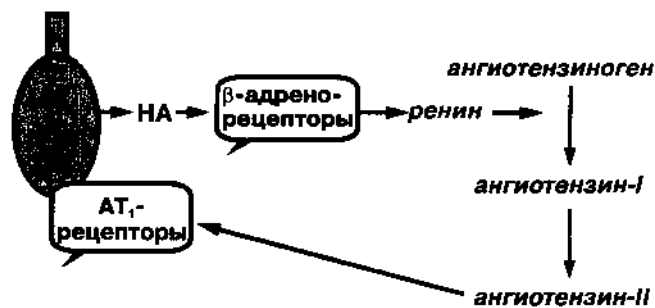


Рис. 2. Схема взаимодействия симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем при хронической сердечной недостаточности.

НА — норадреналин.

наблюдается двойной эффект каптоприла на обе гормональные системы (Ю.М.Лопатин и соавт.,1991 — 1995). С другой стороны, применение даже кардиоселективного β -блокатора метопролола сопровождалось не только понижением концентрации катехоламинов с 420,5 до 215,6 пг/мл, $p<0,01$, но и параллельным уменьшением содержания А-И с 22,2 до 11,3 пг/мл, $p<0,01$. То есть и в этом случае имеет место двойной эффект β -блокатора на обе нейрогормональные системы (Первез Гхани и соавт., 1991-1994). Еще более убедительные результаты были продемонстрированы в давнем исследовании А.И.Казанской и Н.М.Мухарлямова по использованию пропранолола (обзидана) в дозе 80 — 120 мг в комплексном лечении ХСН (1980). Это исследование вообще можно считать пионерским наряду с работами шведских авторов конца 70-х годов по проблеме применения β -блокаторов в комплексной терапии ХСН. Было продемонстрировано, что обзидан восстанавливал реакцию симпатико-адреналовой системы на ее стимуляцию L-Допа, т.е. при снижении концентрации катехоламинов β -блокаторы улучшают функциональное состояние симпатико-адреналовой системы. Характерно, что уже 15 лет назад в цитируемой работе было показано, что "...у больных ишемической болезнью сердца и ревматическими пороками сердца более эффективны "классические" кардиотропные средства — сердечные гликозиды. Лечение β -блокаторами больных с некоронарогенными поражениями миокарда расширяет возможности терапевтического воздействия на НК, которая не является противопоказанием к их применению (особенно при неэффективности сердечных гликозидов)..." Можно лишь констатировать, что все высказанные предположения подтвердились дальнейшими исследованиями, в том числе и в работах нашей группы, проводившихся в КНЦ РАМН.

Исходя из представленных данных, некоторые авторы предполагают возможно даже боль-

шую эффективность некардиоселективных β -блокаторов в лечении ХСН, из которых в последние годы наиболее активно исследуется бупропидол. Кроме того, большой интерес представляет работа американских кардиологов со специфическим β -блокатором карведилолом, обладающим дополнительной вазодилатирующей активностью. Появление результатов новых исследований несомненно обогатит наши представления о перспективах применения р-адрено-

блокаторов, как эффективных средств нейрогуморальной разгрузки сердечной деятельности в лечении ХСН.

В заключение можно лишь еще раз повторить, что с позиций 1995 г. нейрогуморальная разгрузка сердца путем использования ингибиторов АПФ, α -адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, а в недалеком будущем, возможно, и антагонистов А-П рецепторов является ключом к успешной рациональной терапии ХСН.

Поступила 20.10.95