

Л.Г. Воронков

# **ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ**

*Практичний посібник*

Київ  
«Четверта хвиля»  
2004

**Рецензенти:**

*Я.А. Бендет* — доктор мед. наук, професор,  
заслужений діяч науки України;

*О.Й. Жарінов* — доктор мед. наук, професор

**Воронков Л.Г.**

Хронічна серцева недостатність: Практичний посібник. — К.: Четверта хвиля, 2004. — 198 с.

ISBN 966-529-100-9

У книзі компактно викладені сучасні уявлення щодо етіопатогенезу, клініко-інструментальної діагностики, класифікації, оцінки прогностичного ризику та лікування хронічної серцевої недостатності. Значна увага приділена питанням практичної реалізації чинних стандартів медикаментозного та немедикаментозного лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

Книга розрахована на кардіологів і терапевтів, а також може бути корисною для студентів старших курсів, інтернів, викладачів, клініцистів-науковців.

ББК 54.10

ISBN 966-529-100-9

© Л.Г. Воронков, 2004

© Четверта хвиля, 2004

**ЗМІСТ**

<b>СПИСОК СКОРОЧЕНЬ</b> .....	6
<b>ВСТУП</b> .....	8
<b>ЧАСТИНА 1.</b> .....	11
<b>1. ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ</b> .....	11
1.1. Етіологія хронічної серцевої недостатності .....	11
1.2. Патологічні чинники виникнення хронічної серцевої недостатності .....	12
1.3. Патологічні механізми прогресування серцевої недостатності .....	14
1.3.1. Ремоделювання серця. ....	14
1.3.2. Нейрогуморальна активація .....	17
1.3.3. Зміни з боку судинної системи .....	20
1.3.4. Зміни з боку нирок .....	21
1.3.5. Зміни з боку скелетних м'язів .....	21
1.4. Основні етапи клінічного прогресування хронічної серцевої недостатності: патологічна характеристика .....	21
1.5. Раптова серцева смерть та її механізми у хворих з хронічною серцевою недостатністю .....	25
<b>2. ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ</b> .....	30
2.1. Клінічні симптоми хронічної серцевої недостатності .	30
2.1.1. Суб'єктивні симптоми хронічної серцевої недостатності .....	30
2.1.2. Об'єктивні клінічні ознаки хронічної серцевої недостатності .....	33
2.1.3. Комплексна оцінка клінічних симптомів та ознак хронічної серцевої недостатності .....	40
2.2. Інструментальна діагностика хронічної серцевої недостатності .....	41
2.2.1. Ехокардіографія .....	42
2.2.2. Рентгенографія органів грудної порожнини	46
2.2.3. Електрокардіографія .....	49
2.2.4. Радіонуклідна вентрикулографія .....	50
2.2.5. Магнітно-резонансне дослідження серця ....	50
2.2.7. Оцінка варіабельності ритму серця .....	51
2.2.8. Тести з фізичним навантаженням .....	51

2.2.9. Стрес-ехокардіографія з добутаміном .....	52
2.2.10. Черезстраховісна ехокардіографія .....	53
2.2.11. Оцінка функції зовнішнього дихання .....	53
2.2.12. Інвазивні методи дослідження серця .....	53
2.3. Лабораторні методи дослідження в діагностиці серцевої недостатності .....	54
2.3.1. Визначення вмісту натрійуретичних пептидів у плазмі .....	54
2.3.2. Гематологічні та біохімічні аналізи .....	55
<b>3. КЛІНІЧНІ ТЕРМІНИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ТА ЇХ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ ЗМІСТ .....</b>	<b>62</b>
3.1. Лівो- та правосерцева недостатність. Лівощлуноч- кова, лівопередсердна, правошлуночкова та бівентрикулярна недостатність .....	62
3.2. Гостра та хронічна серцева недостатність .....	63
3.3. Систолічна та діастолічна серцева недостатність ..	64
3.4. Хронічна серцева недостатність із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка .....	67
3.5. Хронічна серцева недостатність з підвищеним серцевим викидом .....	67
3.6. Застійна серцева недостатність. Декомпенсована та стабільна серцева недостатність .....	68
3.7. Недостатність кровообігу. Хронічна недостатність кровообігу .....	69
<b>4. ОСТАТОЧНИЙ ДІАГНОЗ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ЧИННА КЛАСИФІКАЦІЯ ХСН .....</b>	<b>69</b>
<b>5. УСКЛАДНЕННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ОЦІНКА ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ .....</b>	<b>80</b>
5.1. Аритмії .....	80
5.2. Тромбоемболічні ускладнення .....	80
5.3. Пневмонія .....	81
5.4. Недостатність азотвидільної функції нирок .....	81
5.5. Печінкова недостатність .....	82
5.6. Серцева хакексія .....	82
5.7. Предиктори індивідуального прогнозу виживання при хронічній серцевій недостатності .....	82
<b>ЧАСТИНА 2 .....</b>	<b>87</b>
<b>ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ .....</b>	<b>87</b>

<b>1. ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ .....</b>	<b>87</b>
1.1. Етіотропне лікування серцевої недостатності .....	87
1.2. Цілі лікування хронічної серцевої недостатності ..	87
<b>2. МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ ТА ДОТРИМАННЯ СПЕЦІАЛЬНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ .....</b>	<b>90</b>
<b>3. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ .....</b>	<b>94</b>
3.1. Медикаментозне лікування хронічної серцевої недостатності із систолічною дисфункцією лівого шлуночка .....	94
3.1.1. Загальні зауваження .....	94
3.1.2. Діуретики .....	95
3.1.3. Калійзберігаючі діуретики .....	101
3.1.4. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту .....	102
3.1.5. Бета-адреноблокатори .....	109
3.1.7. Антагоністи рецепторів альдостерону .....	116
3.1.8. Препарати дигіталісу .....	119
3.1.9. Антагоністи рецепторів ангіотензину II .....	123
3.1.10. Антитромботичне лікування .....	125
3.1.11. Профілактика раптової серцевої смерті у хворих з хронічною серцевою недостатністю .....	127
3.1.12. Лікування пацієнтів з безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка .....	131
3.2. Лікування хворих з хронічною серцевою недо- статністю та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка .....	134
<b>4. ГОСТРА ДЕКОМПЕНСАЦІЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЇЇ ЛІКУВАННЯ .....</b>	<b>145</b>
<b>5. СУЧАСНІ ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТЯЖКОЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ .....</b>	<b>157</b>
5.1. Ресинхронізація серця .....	157
5.2. Імплантовані пристрої допомоги лівому шлуночку ..	160
5.3. Хірургічна корекція мітральної регургітації у хворих з дилатованим лівим шлуночком без органічної вади мітрального клапана .....	163
5.4. Хірургічне ремоделювання лівого шлуночка (парціальна вентрикулотомія лівого шлуночка) ...	164
5.5. Трансплантація серця .....	164
Перспективи для лікарів .....	169

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія  
АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент  
АТ – артеріальний тиск  
ББ – бета-адреноблокатор  
БСД – безсимптомна систолічна дисфункція  
ВРС – варіабельність ритму серця  
ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія  
ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка  
ГМ – гіпертрофія міокарда  
ГСН – гостра серцева недостатність  
ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія  
ЕКГ – електрокардіографія  
ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту  
ІМ – інфаркт міокарда  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
КАГ – коронароангіографія  
КДР – кінцево-діастолічний розмір  
ЛШ – лівий шлуночок  
ЛП – ліве передсердя  
МНУП – мозковий натрійуретичний пептид  
МРД – магнітно-резонансне дослідження  
НУП – натрійуретичний пептид  
ПНЗ – пароксизмальна нічна задишка  
ПШ – правий шлуночок  
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система  
РАС – ренін-ангіотензинова система  
РЕКС – ресинхронізуюча електрокардіостимуляція  
РСС – раптова серцева смерть  
САС – симпатoadреналова система  
СН – серцева недостатність  
ТЕ – тромбоемболія

ТУ – тромбоемболічні ускладнення  
ТФН – толерантність до фізичного навантаження  
ФВ – фракція викиду  
ФК – функціональний клас  
ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлини  $\alpha$   
ФП – фібриляція передсердь  
ФШ – фібриляція шлуночків  
ХМ – холтерівське моніторування  
ХОС – хвилинний об'єм серця  
ХСН – хронічна серцева недостатність  
ЧСС – частота скорочень серця  
ШТ – шлуночкова тахікардія



## ВСТУП

Під серцевою недостатністю (СН) розуміють патофізіологічний стан, при якому серце, внаслідок порушення своєї насосної функції, не може нагнати кров відповідно до потреб метаболізуючих тканин [1].

Зазначений стан може проявлятися клінічними ознаками хронічної СН (ХСН) або гострої СН (ГСН) та асоціюється з підвищеним ризиком виникнення смерті таких пацієнтів.

За даними різних національних реєстрів, показник поширеності СН у загальній популяції здорових осіб коливається від 0,5 до 4 %, зростаючи пропорційно до віку. Серед осіб віком понад 65 років він досягає 10 % [2, 3].

Захворюваність, тобто кількість випадків уперше діагностованої СН, становить 150–500 на 100 тис. населення на рік, тобто 0,15–0,5 %. Серед осіб віком після 45 років цей показник кожні наступні 10 років подвоюється, досягаючи 3 % серед осіб віком 85–94 років [4].

В Україні, як і в інших країнах СНД, на відміну від західних країн, дотепер не існує державного статистичного реєстру СН. Утім, спираючись на дані деяких епідеміологічних досліджень та загальний стан надання медичної допомоги населенню в нашій країні, можна прогнозувати принаймні не менший, ніж у країнах Заходу, рівень поширеності СН.

Прогноз хворих з клінічними проявами ХСН є дуже серйозним, що відображає таку фундаментальну ознаку цього синдрому, як його прогресуючий

характер. За даними різних дослідників, смертність серед таких пацієнтів протягом 1 року становить 15–25 %, досягаючи 40–50 % у хворих з тяжкою ХСН [3, 5]. Відомо, що виживання впродовж 5 років у пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН є гіршим, ніж у хворих з уперше діагностованими злоякісними епітеліальними пухлинами різних локалізацій, окрім раку легенів [6].

Останніми роками у міжнародних багатоцентрових клінічних дослідженнях показано, що комбіноване застосування у хворих з ХСН нейрогуморальних антагоністів – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-адреноблокаторів (ББ), антагоністів рецепторів ангіотензину II ( $ARA_{II}$ ) – суттєво зменшує їх смертність (до 7–10 %) на рік [7, 8, 9].

Лікування хворих з ХСН вимагає великих коштів, обсяг яких у країнах Західної Європи та Північної Америки становить 1–2 % від загальних витрат на здоров'я. Дві третини зазначених коштів припадає на стаціонарне лікування тих хворих з ХСН, які госпіталізуються з приводу декомпенсації їх клінічного стану. Згідно з так званими фармако-економічними підрахунками, вартість надання медичної допомоги хворим з ХСН у країнах Західної Європи (Франції, Нідерландах, Німеччині, Бельгії) відчутно зростає пропорційно тяжкості їх клінічного стану, становлячи на рік для хворих I–II функціональних класів (ФК) у середньому 827 євро, III ФК – 2029 євро і IV ФК, клінічно найтяжчого, – 13 994 євро [10]. У результаті підрахунків було з'ясовано, що постійний прийом ІАПФ та ББ хворими з ХСН, знижуючи ризик повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу, потребує менше коштів, ніж неодноразові епізоди стаціонарного лікування, пов'язані з неотриманням належної систематичної терапії зазначеними нейрогуморальними антагоністами.

Протягом наступних 20–30 років у Європі та Америці прогнозують зростання поширеності ХСН на 30–40 %, пов'язане зі сталими тенденціями до збільшення питомої ваги населення старших вікових груп та до збільшення середньої тривалості життя (останнє стосується, головним чином, країн ЄЕС та США).

Наведені вище дані свідчать про безперечну актуальність дослідження СН як медико-соціальної проблеми та обґрунтовують необхідність широкого впровадження сучасних стандартів її лікування та профілактики в нашій країні.

### Література

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. W.J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen) // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.
2. *Mc Donagh T.A. Morrison C.E. Lawrence A. et al.* Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population // *Lancet* – 1997. – Vol. 350. – P. 829-833.
3. *Ho K.K., Pinsky J.I., Kannel N.B., Levi D.* The epidemiology of heart failure: the Framingham Study // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1993. – Vol. 22. – P. 6-13A.
4. *Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.* Incidence and aetiology of heart failure: a population – based study // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 412-428.
5. *Cowie M.R. Wood D.A., Coats A.J. et al.* Survival of patients with a new diagnosis of heart failure : a population based study // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P. 505-510.
6. *Stewart S. Mac Intyre K., Hole D.Y.* More malignant than cancer? Five – year survival for heart failure // *Eur. J. Heart Failure.* – 2001. – Vol. 3. – P. 315-322.
7. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 2001-2007.
8. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.
9. *Pfeffer U., Swedberg K., Granger G.B. et al.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM – Overall programme // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 759-766.
10. *Berry C., Murdoch D.R., Mc Murray J.J.* Economics of chronic heart failure // *Eur. J. Heart Failure.* – 2001. – Vol. 3. – P. 283-291.

## Частина 1

### 1. Етіологічні чинники та патофізіологічні механізми хронічної серцевої недостатності

#### 1.1. Етіологія хронічної серцевої недостатності

Найчастішою нозологічною причиною СН у Європі та США зараз вважається ішемічна хвороба серця (ІХС), яку, за даними епідеміологічних та багатоцентрових клінічних досліджень, діагностують у 60–75 % таких хворих [1, 2, 4]. Є вагомими підстави вважати, що друге місце серед етіологічних чинників ХСН посідає системна артеріальна гіпертензія (АГ), але часте поєднання ІХС та АГ ускладнює оцінку істинної ролі останньої у виникненні ХСН. Так чи інакше, за статистичними та епідеміологічними даними, ІХС та АГ (окремо або при їх поєднанні) зумовлюють виникнення 75–80 % усіх випадків СН [3, 4].

Серед інших причин розвитку ХСН головними є дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) та клапанні вади серця. На решту причин ХСН (табл. 1) у розвинених країнах припадає загалом не більше 5 % її випадків.

Слід зазначити, що в афро-азіатському регіоні структура етіологічних чинників ХСН дещо інша, в ній більш значущою є частка клапанних вад та первинних уражень міокарда.

З практичної точки зору важливо виділити ті причини хронічної або гострої СН, які є потенційно зворотними – тобто такі, які за відповідних умов можуть бути повністю усунуті. До них належать такі-

**Таблиця 1. Найбільш актуальні захворювання і стани, здатні зумовити серцеву недостатність**

<b>Ішемічна хвороба серця:</b> – інфаркт міокарда – перманентна ішемія та/або гібернація міокарда
<b>Артеріальна гіпертензія:</b> – гіпертензивне серце
<b>Кардіоміопатії:</b> – дилатаційна – гіпертрофічна – рестриктивні (амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз та ін.)
<b>Клапанні або вроджені вади серця:</b> – аортальні – мітральні – трикуспідальні – септальні; стеноз легеневої артерії
<b>Аритмії:</b> – тахісистоії – брадисистоії
<b>Міокардити:</b> – вірусні – бактеріальні – при системних захворюваннях сполучної тканини
<b>Ураження перикарда:</b> – ексудативний перикардит, гідроперикард – констриктивний перикардит
<b>Вторинні кардіоміопатії:</b> – токсичні (у т. ч. алкогольна) – медикаментозні – ендокринні (тиреотоксикоз, гіпотиреоз, феохромоцитома)
<b>Легенева гіпертензія:</b> – первинна – вторинна (при легеновому серці; при вроджених вадах, посттромбоемболічна)

та брадіаритмії, ішемія або гібернація міокарда, клапанні вади серця, легенева тромбоемболія, міокардити, побічна дія або передозування ліків, алкоголь.

## 1.2. Патофізіологічні чинники виникнення хронічної серцевої недостатності

Зниження насосної здатності серця може бути наслідком дії таких чинників: 1) гемодинамічного перевантаження шлуночків (в більшості випадків –

лівого); 2) первинного ураження міокарда; 3) порушення наповнення правого (ПШ) або лівого (ЛШ) шлуночка. **Перевантаження ЛШ** може спричинюватися або підвишеним опором систолічному викиду крові (так зване «перевантаження тиском») або підвишеним діастолічним об'ємом крові («перевантаження об'ємом»). Перший варіант спостерігають при АГ та аортальному стенозі, другий – при аортальній та мітральній недостатності. Перевантаження правого ПШ тиском характерне для легеневої гіпертензії та стенозу легеневої артерії, об'ємом – для трикуспідальної недостатності.

**Первинне ураження серцевого м'яза** спостерігають при ІХС та некоронарогенних ураженнях. При ІХС таке ураження за своїм характером не є дифузним та може проявлятися некрозом (при гострому інфаркті міокарда (ІМ)), постінфарктними рубцевими змінами, ішемією та гібернацією (див. розділ 3.1.5., ч. 2) міокарда. Натомість, некоронарогенним захворюванням міокарда притаманний дифузний характер ураження останнього (ДКМП, більшість міокардитів, вторинні кардіоміопатії).

**Порушення наповнення ЛШ або ПШ** спостерігають при скороченні діастоли (тахісистоії), наявності механічної перешкоди його наповненню (перикардитів, атріовентрикулярних стенозів, міксом) та при порушеннях його розслаблення у фазу діастоли. Останнє спостерігають при рестриктивних ураженнях міокарда, його ішемії, концентричній гіпертрофії (АГ, гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП), аортальний стеноз).

Наведені вище патофізіологічні чинники зниження насосної здатності серця нерідко комбінуються. Наприклад, при аортальному стенозі або при АГ з гіпертрофією ЛШ перевантаження останнього тиском поєднується з порушенням його діастолічного наповнення; а при наявності ж постінфарктного кардіосклерозу у хворого з АГ перевантаження тиском та діастолічна дисфункція ЛШ поєднуються з первинним ураженням останнього.

За відсутності радикального етіотропного коригуючого впливу (переважно хірургічного – там де він показаний) кожен з трьох зазначених вище го-

ловних факторів виступає у ролі перманентно діючого тригера (запускаючого фактора) виникнення і подальшого розвитку ХСН.

### 1.3. Патолофізіологічні механізми прогресування серцевої недостатності

Неадекватність серцевого викиду метаболічним потребам тканин ініціює специфічні для СН адаптивні зміни з боку системної нейрогуморальної регуляції, самого серця, судин, нирок, скелетних м'язів, які, взаємодіючи між собою за принципом порочного кола, зумовлюють постійне прогресування СН.

#### 1.3.1. Ремодельовання серця

У сучасному розумінні це комплекс структурно-функціональних змін тих чи інших відділів серця, спричинених неадекватними гемодинамічними умовами їх функціонування або їх первинним ураженням. На практиці клініцист стикається, у першу чергу, з remodelюванням лівих відділів серця, зокрема ЛШ.

**Ремодельовання ЛШ** — сукупність патологічних змін його величини, маси та форми з відповідним порушенням його нормального функціонування. Характерними макроознаками remodelьованого ЛШ є його гіпертрофія, дилатація та деформація (так звана сферизація) порожнини [5]. Поєднання останніх трьох ознак є типовим для первинно-міокардіального ураження та перевантаження об'ємом. Для СН, зумовленої перевантаженням тиском та/або порушенням діастолічного наповнення ЛШ, виражена дилатація останнього не є характерною за винятком фінальної клінічної стадії гіпертензивного серця, коли компенсаторні можливості гіпертрофованого ЛШ практично вичерпані.

Головною фундаментальною ознакою remodelьовання ЛШ є його **гіпертрофія** (ГЛШ). Це — пристосувальний феномен, спрямований на підтримання здатності первинно ураженого чи перевантаженого міокарда розвивати достатній внутрішньощлюночковий тиск у систолу шляхом зменшення робочого навантаження на одиницю його маси. Однак,

упродовж своєї еволюції гіпертрофія міокарда (ГМ) втрачає своє пристосувальне значення і стає одним із чинників прогресування ХСН. Це пояснюється тим, що, на відміну від фізіологічної (так званої робочої) гіпертрофії (у спортсменів, здорових осіб, що займаються інтенсивною фізичною працею), ГМ при його перевантаженні або пошкодженні апіорі є біологічно неповноцінною. Неповноцінність патологічної ГМ, зокрема, полягає у тому, що при ній: а) ріст маси міофібрил переважає над зростанням маси мітохондрій; б) збільшення площі мембрани відстає від зростання загальної маси кардіоміоцита; в) зростання маси міокарда випереджає ріст капілярів; г) відбувається інтенсивне периваскулярне утворення сполучної тканини (реактивний фіброз); д) спостерігається трансформація процесів білкового синтезу в бік утворення регуляторних та ефекторних протеїнів, властивих ембріональному періоду (так звана феталізація міокардіального фенотипу) [6, 7, 8].

Результатами зазначених змін є енергодефіцит, перевантаження іонами  $Ca^{2+}$  і неповноцінне функціонування гіпертрофованих кардіоміоцитів з відповідним порушенням систолічної та/або діастолічної функції ЛШ. У формуванні діастолічної неспроможності міокарда важлива роль також належить фібротичним (вогнищевим або дифузним) змінам remodelьованого ЛШ.

Для СН, зумовленої первинним ураженням міокарда ЛШ або його перевантаженням об'ємом, а також для кінцевого клінічного етапу гіпертензивного серця властива так звана міогенна дилатація ЛШ. Остання відображає неспроможність ЛШ забезпечувати об'єм систолічного викиду крові в аорту пропорційно до об'єму порожнини ЛШ в кінці діастолі (фізіологічний механізм Франка—Старлінга) — рис. 1. Такій ситуації, як правило, відповідають зниження величини фракції викиду (ФВ) ЛШ (менше 40 %) та сферизація порожнини останнього, тобто наближення її форми до кульоподібної (на відміну від нормальної еліпсоїдної). Такий варіант remodelьовання ЛШ спостерігають у 60—70 % усіх випадків клінічно маніфестованої ХСН.



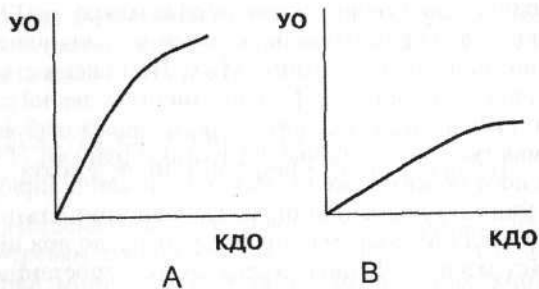


Рис. 1. Криві Франка-Старлінга в нормі (А) та при систолічній неспроможності ЛШ (В) (схематичне зображення).

30–40 % пацієнтів з СН мають нормальну або субнормальну ФВ ЛШ (більше 45 %). Наявність клінічних ознак СН у хворих цієї категорії пов'язують виключно або переважно із порушеннями діастолічного наповнення ЛШ. У повсякденній клінічній практиці цей варіант СН найчастіше спостерігають у хворих з гіпертензивним серцем та тахісistolічними порушеннями ритму серця. Характерним для нього є зсув кривої «кінцево-діастолічний тиск – кінцево-діастолічний об'єм» вліво, при якому гіперволемія малого кола кровообігу, аж до набряку легенів, може виникати за нормального об'єму ЛШ (рис. 2).

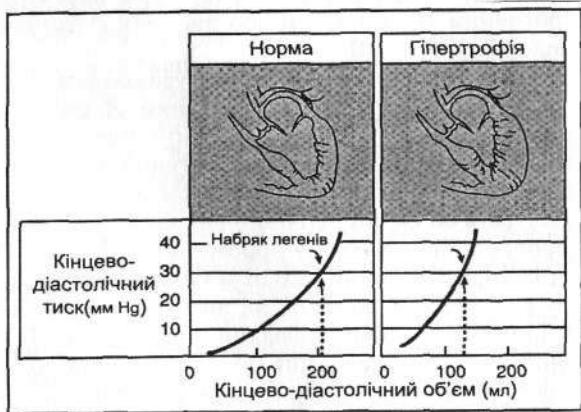


Рис. 2. Криві залежності між кінцево-діастолічним тиском та кінцево-діастолічним об'ємом ЛШ у нормі та при діастолічній недостатності гіпертрофованого ЛШ.

### 1.3.2. Нейрогуморальна активація

Зниження серцевого викиду започатковує низку системних компенсаторних реакцій, спрямованих на підтримання достатнього перфузійного тиску в судинній системі. Останнє забезпечується «включенням» відповідних компенсаторних механізмів, які можна умовно розділити на кардіальні, судинні та ниркові.

До кардіальних механізмів компенсації кровообігу при СН належать збільшення частоти скорочень серця (ЧСС), зростання інотропної (скорочувальної) функції міокарда та його гіпертрофія. Судинний механізм компенсації представлений системною периферичною вазоконстрикцією, спрямованою на підтримання належного системного артеріального тиску (АТ). Нирковий шлях компенсації кровообігу полягає у затримці іонів  $\text{Na}^+$  та води, спрямованій на збільшення об'єму циркулюючої крові, тобто на те саме підтримання системного АТ.

#### 1.3.2.1. Мобілізаційні нейрогуморальні системи

Зазначені «мобілізаційні» компенсаторні реакції опосередковані кількома нейрогуморальними системами: симпатoadреноловою (САС), ренін-ангіотензиновою (РАС), альдостероном, аргінін-вазопресином (синонімічні поняття: вазопресин, антидіуретичний гормон) та системою ендотеліну.

САС. Добре відомо, що її основними структурними ланками є аферентні нервові волокна, центральні адренергічні структури, еферентні пре- та постгангліонарні симпатичні волокна, симпатичні терміналі з  $\alpha_2$ -адренорецепторами та тканинні  $\beta$ - і  $\alpha_1$ -адренорецептори, а ефекторними гормонами **норадреналін** та **адреналін**.

Активация САС при СН виникає на найбільш ранньому етапі дисфункції ЛШ. Стимуляція  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів міокарда норадреналіном та адреналіном зумовлює підвищення його скоротливості та зростання ЧСС, а стимуляція норадреналіном судинних  $\alpha_1$ -адренорецепторів – периферичну артеріоло- та веноузоконстрикцію. Крім того, норадреналін через збудження  $\alpha_1$ -адренорецепторів міокарда діє як один з чинників його гіпертрофії, а

стимуляція ниркових  $\beta_1$ -адренорецепторів опосередковує секрецію нирками реніну – ключового ензиму, який «запускає» активацію РАС.

РАС є багатокомпонентною ензимо-гормональною системою, що відіграє ключову роль у регуляції тиску в судинній системі та об'єму рідини в організмі. Первинним субстратом РАС виступає ангіотензиноген, який під впливом реніну перетворюється на ангіотензин I. Останній, у свою чергу, під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) трансформується у ангіотензин II – основний діючий гормон РАС. Ангіотензин II через взаємодію зі своїми тканинними рецепторами першого типу ( $AT_1$ -рецептори) спричиняє системну вазоконстрикцію, стимулює процеси ГМ і індукує синтез альдостерону наднирниками (див. нижче). Окрім цього, він стимулює викид норадреналіну симпатичними терміналями та утворення ендотеліну-1 і вазопресину.

Компоненти РАС, розташовані у циркуляторному руслі, які піддаються описаній вище ензимній трансформації, визначаються як циркулююча РАС, а такі, які містяться та трансформуються за допомогою ензимів у тканинах, – як тканинна РАС. Активація останньої відіграє ключову роль у ремоделюванні ЛШ при СН.

**Альдостерон** – мінералокортикоїд, провідним патофізіологічним ефектом якого при ХСН є затримка рідини в організмі за рахунок стимуляції реабсорбції  $Na^+$ . Крім того, альдостерон стимулює колагенутворення в міокарді та чинить вазоконстрикторну дію. Оскільки найпотужнішим індуктором синтезу альдостерону є ангіотензин II, у літературі, поряд з терміном РАС, часто зустрічається термін ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС).

**Ендотелін-1** є ефекторним (діючим) гормоном так званої системи ендотеліну, експресія та активація компонентів якої відбувається переважно в клітинах ендотелію. Ендотелін-1 є навіть більш потужним вазоконстриктором, ніж ангіотензин II і, подібно до нього, стимулює ГМ та гіпертрофію гладеньком'язового шару периферичних судин, а також секрецію катехоламінів, реніну, альдостерону, вазопресину.

**Вазопресин**, що синтезується у задній долі гіпофізу, стимулює каналцеву реабсорбцію води та чинить системну вазоконстрикторну дію.

### 1.3.2.2. Контррегуляторні системи

Поряд із нейрогуморальними системами, що забезпечують компенсаторні реакції мобілізаційної спрямованості, при ХСН функціонує низка гуморальних систем (натрійуретичні пептиди (НУП), адреномедулін, група так званих ендотелійзалежних контррегуляторних факторів), які чинять контррегуляторну дію по відношенню до ефектів САС, РАС, вазопресину, ендотеліну. Фізіологічна роль зазначених систем полягає у контролі вираженості згаданих вище мобілізаційних реакцій системи кровообігу і, тим самим – у захисті так званих організмівмішеної (серце, судини, нирки, скелетні м'язи) від потенційно небезпечних для них наслідків перманентної гіперактивації РАС, САС, ендотеліну, вазопресину (роль «буфера»).

**Натрійуретичні пептиди**, передсердний та так званий мозковий (МНУП), синтезуються кардіоміоцитами передсердь та шлуночків у відповідь на їх розтягнення і підвищення тиску в останніх. НУП стимулюють натрійурез та діурез, чинять вазодилататорну та антипроліферативну дію, а також пригнічують секрецію реніну, альдостерону, ендотеліну-1, вазопресину та норадреналіну. Багато у чому подібна до впливу НУП дія адреномедуліну.

**Ендотелійзалежні контррегуляторні фактори** представлені брадикініном, так званими вазодилататорними простагландінами та оксидом азоту. Всі вони продукуються клітинами ендотелію та чинять вазорелаксуючу, антипроліферативну та антитромботичну дію.

До **вазодилататорних простагландинів** належать  $PGI_1$  (простациклін) та  $PGE_2$ . Їх важливою особливістю є здатність до підтримання ниркового кровотоку в умовах гіпоперфузії нирок за рахунок переважної дилатації їх аферентних артерій.

**Оксид азоту (NO)**, або ендотелійзалежний фактор розслаблення судин, продукується клітинами ендотелію під впливом специфічного ензиму – ендотеліаль-

ної NO-синтетази (eNOS). Окрім ефекту вазодилатації, NO пригнічує активацію моноцитів та активацію тромбоцитів, які є однією з ключових ланок так званого імунзапального процесу (див. нижче) та тромбоутворення при ХСН.

**Брадикінін** має самостійну вазодилатуючу та антипроліферативну дію і, крім цього, стимулює синтез вазодилаторних простагландинів та NO. Важливо пам'ятати, що він розщеплюється на неактивні пептиди тим самим ферментом, який каталізує утворення ангіотензину II з ангіотензину I – а саме АПФ. Тому зростання активності РАС при ХСН призводить до підвищеного розпаду брадикініну і, відповідно – до зниження його концентрації та зменшення утворення NO, PgI, PgE<sub>2</sub>.

### 1.3.3. Зміни з боку судинної системи

При клінічно-маніфестованій ХСН периферичні судини (більшою мірою артеріальні) перебувають у стані перманентної констрикції, що зумовлено постійною дією патологічно підвищених концентрацій ангіотензину II, норадреналіну, ендотеліну-1, вазопресину на гладеньком'язовий шар їхньої стінки. Окрім цього, ангіотензин II та ендотелін-1 зумовлюють гіпертрофію останнього. Звуження просвіту судин разом з гіпертрофією їх м'язового шару, яке характерне також для АГ, отримало назву «ремодельовання судин». Вираженість цього феномену зростає з клінічним прогресуванням ХСН [9, 10].

Характерною для ХСН зміною з боку судин є також порушення функції ендотелію. В основі цього феномену лежить зниження концентрації оксиду азоту, яке зумовлене, по-перше, пригніченням його синтезу в ендотеліоцитах (під впливом ангіотензину II, цитокінів), і, по-друге – підвищенням його біохімічної (вільно-радіокальної) інактивації. Внаслідок зниження концентрації NO у стінці судин значною мірою втрачається захисна дія фізіологічних концентрацій NO щодо тромбоутворення та активації клітинної ланки системного запалення, яке відіграє суттєву роль у прогресуванні ХСН [11, 12].

### 1.3.4. Зміни з боку нирок

Під дією вазоконстрикторних нейрогормонів зменшується нирковий кровотік, що призводить до зменшення клубочкової фільтрації та стимуляції вивільнення реніну юкстагломерулярним апаратом нирок. Внаслідок прямої дії альдостерону на клітини каналців активується реабсорбція Na<sup>+</sup> та води, і, водночас, збільшується екскреція K<sup>+</sup> та Mg<sup>+</sup>.

### 1.3.5. Зміни з боку скелетних м'язів

Внаслідок гіперперфузії периферичних м'язів розвивається їх хронічна гіпоксія з відповідним порушенням метаболізму, змінами ультраструктури, зниженням функціональної здатності, зменшенням маси [13, 14].

## 1.4. Основні етапи клінічного прогресування хронічної серцевої недостатності: патофізіологічна характеристика

**Доклінічний етап СН (безсимптомна дисфункція ЛШ)** характеризується, насамперед, активацією САС, що забезпечує мобілізацію інотропної та хронотропної функцій серця, збільшення припливу до нього крові по венах та підтримання нормального рівня АТ. Одночасно відбувається відчутна активація НУП. Суттєвого зростання активності циркулюючих РАС, ендотеліну-1 та вазопресину не спостерігають, що пояснюється відповідною антагоністичною дією НУП. Відбуваються процеси гіпертрофії серцевого м'яза, які опосередковуються активованою локальною міокардіальною РАС, а також норадреналіном (через  $\alpha_1$ -адренорецептори), ендотеліном-1.

**Переходу доклінічної СН у клінічно маніфестовану** сприяє кілька чинників:

1) на фоні дилатації лівого передсердя та перманентного підвищення в ньому тиску розвивається десенситизація (втрата чутливості) розташованих у ньому барорецепторів, подразнення яких у нормі обмежує надмірну активацію центрального симпатичного тонуусу та секрецію вазопресину;

2) поступово формується десенситизація ниркових та судинних рецепторів до НУП;

3) на фоні перманентної гіперстимуляції міокарда катехоламінами розвивається десенситизація його  $\beta$ -адренорецепторного апарату, що погіршує скорочувальну відповідь серця на циркулюючі катехоламіни;

4) поглиблюється енергодефіцит кардіоцитів, який визначається апріорною біологічною неповноцінністю патологічної ГМ.

У результаті наведених змін, по-перше, втрачається контроль НУП над активацією САС, РАС, ендотеліну-1 та вазопресину – це робить можливим «безперешкодно» реалізацію їх периферичного та антидіуретичного ефектів і, таким чином, зумовлює зростання перед- та післянавантаження на серце<sup>1</sup>. По-друге, знижується ефективність систоли шлуночків, що, через зменшення серцевого викиду, в свою чергу, стимулює подальшу активацію гормональних систем мобілізаційної спрямованості за принципом порочного кола. По-третє, через поступове підвищення тиску наповнення лівого передсердя та ЛШ відбувається подальша активація міокардіальної РАС та системи ендотеліну, які стимулюють подальшу ГМ.

#### **Фаза розгорнутих клінічних проявів хронічної застійної серцевої недостатності**

Мобілізаційні реакції серцево-судинної системи остаточно втрачають свій компенсаторний фізіологічний сенс та виступають у ролі патогенних чинників, що визначають структурно-функціональну деградацію органів (тканин)-мішеней. Цьому сприяє різкий дисбаланс між постійно наростаючою активністю САС, РАС ендотеліну та вазопресину, з одного боку, та недостатньою вираженістю ефектів контррегуляторних систем – з іншого<sup>2</sup>. Так, незважаючи на те, що НУП циркулюють у кровотоці у

<sup>1</sup> У спрощеному розумінні переднавантаження – це об'єм крові у шлуночку перед початком його скорочення, а післянавантаження – тиск (опір), який долає шлуночок під час систолічного вигнання крові.

<sup>2</sup> Існує обернена залежність між активністю реніну плазми, концентрацією циркулюючих ангіотензину II, альдостерону та ендотеліну, з одного боку, і тривалістю життя хворих з ХСН – з іншого [15–17].

високих концентраціях, вони не чинять очікуваного «буферного» ефекту внаслідок десенситизації їх тканинних рецепторів та значного зниження ниркового кровотоку. З іншого боку, висока активність АПФ у стінці судин, окрім підвищеного утворення ангіотензину II, викликає деградацію брадикініну і опосередковано – пригнічення стимульованого брадикініном синтезу NO; ензимне утворення останнього, окрім цього, безпосередньо пригнічується ангіотензином II [18].

Перманентна гіперстимуляція міокарда високими концентраціями катехоламінів зумовлює переважання іонами  $Ca^{2+}$  мітохондрій, критичний дефіцит макроергічних сполук і, як наслідок цього – активацію кальційзалежних протеаз та ліпаз з подальшим некрозом частини кардіоцитів та розвитком вогнищ репаративного (змішуючого) фіброзу. Наростаюча пропорційно до збільшення концентрації циркулюючого норадреналіну десенситизація міокардіальних  $\beta$ -адренорецепторів призводить до критичного (до 50 % від норми) зниження скорочувальної відповіді міокарда на катехоламіни. Одночасно, спричинене гіперфузією скелетних м'язів порушення їх метаболізму, діючи через локалізовані у м'язах метаборецептори, стає сигналом для подальшої, опосередкованої через центральну нервову систему (ЦНС), активації САС<sup>1</sup>.

Високі концентрації ангіотензину II та ендотеліну-1, стимулюючи в міокарді утворення колагенових волокон, стимулюють і зворотний процес – деструкцію сполучнотканинного «каркасу» серцевого м'яза за допомогою специфічних ензимів – матриксних металопротеїназ, що сприяє прогресуванню дилатації порожнини ЛШ.

У фазі виражених циркуляторних порушень та системного тканинного дисметаболізму ініціюється механізм так званої **імунзапальної відповіді** організму, ключовою ланкою якої є активація синтезу гуморальних медіаторів системного запалення

<sup>1</sup> Концентрація норадреналіну в плазмі крові прямо корелює зі ступенем тяжкості ХСН (ФК), ризиком смерті хворих і обернено – з величиною ФВ ЛШ [15, 19].



— так званих прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіни -1, -2, -6, -8) імунокомпетентними клітинами.

Основними ефектами зазначених цитокінів є пригнічення біосинтезу білка, внутрішньоклітинного транспорту глюкози, анорексія, активація матриксних металопротеїназ, пригнічення скорочувальної здатності міокарда та периферичних м'язів, пригнічення утворення NO ендотелієм, а також стимуляція апоптозу<sup>1</sup> кардіоміоцитів, міоцитів скелетних м'язів і лімфоцитів [20, 21]. В активації прозапальних цитокінів ключову роль відіграє гіперпродукція вільних радикалів на тлі пригнічення ензимів антиоксидантних захисту в умовах системної гіпоксії (так званий окиснювальний стрес) [22].

Фізіологічний сенс зростання синтезу прозапальних цитокінів при ХСН полягає, насамперед, в активації катаболічних процесів та апоптозу в скелетних м'язах, оскільки саме зменшення маси останніх є останнім резервом для приведення потреб організму у кисні та поживних речовинах у відповідність з критично обмеженими можливостями їх доставки. Дійсно, на фоні вираженого збільшення концентрації циркулюючих ФНП- $\alpha$  та інших прозапальних цитокінів спостерігається зниження маси тіла, зумовлене, головним чином, гіпертрофією скелетних м'язів (кахектичні зміни). Однак одночасно, за аналогічною схемою, відбувається активація апоптозу та катаболічних процесів у міокарді, що не дозволяє збалансувати ситуацію<sup>2</sup>.

Як результат повного вичерпання резервів компенсації настає смерть від прогресуючої насосної недостатності серця.

## 1.5. Раптова серцева смерть та її механізми у хворих з хронічною серцевою недостатністю

До 50 % хворих з ХСН не доживають до фінального етапу декомпенсації серця, а гинуть раптово, нерідко на фоні стабільного клініко-гемодинамічного стану [25, 26]. У більшості (понад 80 %) випадків раптова серцева смерть (РСС) настає внаслідок виникнення шлуночкових аритмій високих градацій, які при ХСН, як правило, мають безсимптомний характер. Встановлено, що основним безпосереднім механізмом зупинки кровообігу є вторинна (тобто така, яка трансформувалася із шлуночкової тахікардії — ШТ) фібриляція шлуночків — ФШ (67,5 %). Значно рідше це первинна ФШ (8,3 %) та брадиаритмії (16,5 %) [27]. Патогенетичні фактори раптової аритмічної смерті при ХСН можна згрупувати таким чином:

- 1) специфічні для ХСН міокардіальні розлади;
- 2) нейрогуморальні фактори;
- 3) ішемія;
- 4) ятрогенні чинники.

Розглянемо їх послідовно.

1. У формуванні аритмогенного субстрату в декомпенованому серцевому м'язі беруть участь основні ланки його ремоделювання. У патологічно гіпертрофованому міокарді спостерігають зниження активності іонних насосів ( $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза саркоплазматичного ретикулулу,  $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ -АТФ-аза сарколеми) та синтезу протеїнів калієвих каналів, що спричиняє перевантаження цитозолу кардіоміоцитів іонами  $\text{Ca}^{2+}$ . Наслідками останнього є подовження потенціалу дії кардіоміоцитів, у результаті чого зростає так звана тригерна активність міокарда, яка полягає у генерації ектопічних електричних імпульсів по типу спонтанних деполяризацій. Дилатація ЛШ зумовлює відкриття в сарколемі кардіоміоцитів так званих стретч-залежних (тобто активованих розтягненням клітини натрієвих каналів), що сприяє виникненню тих самих спонтанних деполяризаційних імпульсів. Виникненню та підтриманню шлуночкової тахікардії сприяють механізми re-entry (зворотний вхід збудження, тісно поєднаний із наявні-

<sup>1</sup> Енергозалежний генетично кодований механізм «самознищення» клітини, принципово відмінний від некрозу.

<sup>2</sup> Рівень циркулюючого ФНП- $\alpha$  у плазмі прямо корелює з клінічною вираженістю ХСН і обернено — з тривалістю життя хворих та індексом маси їх тіла. Найбільш високий рівень ФНП- $\alpha$  виявляють у хворих з кардіальною кахексією [23, 24].

стю міокардіального фіброзу) та підвищення автономізму кардіоміоцитів, яке є одним з наслідків їх кальцієвого перевантаження.

2. Перманентна активація PAC та SAC є не тільки опосередкованим (через ремоделювання серця), а й прямим фактором аритмогенезу.

Збудження  $\beta$ -адренорецепторного апарату в умовах гіперкатехоламініемії, шляхом активації сарколемальних кальцієвих каналів L-типу та пригнічення кальцієвого насосу, зумовлює все той же феномен перевантаження цитозолу кардіоміоцитів іонами кальцію. Останній поглиблюється також через гіперактивацію міокардіальних  $\alpha_1$ -адренорецепторів підвищеними концентраціями норадреналіну.

Роль циркулюючої PAC в аритмогенезі при ХСН полягає, насамперед, у стимуляції гіперпродукції альдостерону, наслідком чого є гіпокаліємія та гіпомангіємія. Останні, як відомо, є чинниками ектопії міокарда.

3. Добре відома роль *міокардіальної ішемії* у генезі небезпечних для життя шлуночкових аритмій, яка реалізується, головним чином, через перевантаження кардіоміоцитів іонами  $\text{Ca}^{2+}$  та їх вільнорадикальне ушкодження [28].

4. До *ятрогенних чинників* злоякісних шлуночкових ектопічних порушень ритму при ХСН належать: дигіталісна інтоксикація; неправильне застосування петльових та тiazидних діуретиків, що призводить до гіпокаліємії та гіпомангіємії; застосування неглікозидних інотропних засобів; прийом антиаритмічних препаратів I класу (див. розділ 3.1.11., ч. 2).

## Література

1. Cleland J.G.F., Mc Gowan J. Heart failure due to ischemic heart disease: epidemiology, pathophysiology and progression // J. Cardiovasc. Pharmacology. — 1999. — Vol. 33 (Suppl. 3). — P. 17-29.

2. Teerlink J.R., Goldhaber S.Z., Pfeiffer M.A. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure // Amer. Heart J. — 1991. — Vol. 121. — P. 1852-1853.

3. American Heart Association 2001. Heart and Stroke Statistical Update. — Dallas, Texas: American Heart Association, 2000.

4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) — ЭПОХА -О- ХСН // Сердечн. недостаточность. — 2003. — Т. 4. — № 3. — С. 116-120.

5. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling — concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. On behalf of the International Forum of Cardiac Remodeling // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 569-582.

6. Меерсон Ф.З. Компенсаторная гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца / Руководство по кардиологии в 4-х т. / Под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1982. — Т. 1. — С. 307-330.

7. Swynghedauw B., Rapaport J., Schwartz K. Heart failure as a disease of adaptation // Cardiac Hypertrophy and Failure / Ed. B. Swynghedauw Inserm // Joh Libbey Eurotext. — London, Paris. — 1990. — P. 679-686.

8. Katz A.M. Heart Failure. Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management (Lippincott Williams and Wilkins. — Philadelphia, 2000. — 381 p.

9. Воронков Л.Г., Шкурат И.А. Состояние периферического кровообращения у больных с хронической сердечной недостаточностью // Серце і судини. — 2003. — № 2. — С. 47-51.

10. Флоря В.П., Попович М.И. Костин С.И. и др. Ремоделирование периферических сосудов сопровождается становлением хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1998. — № 4. — С. 14-19.

11. Ferrari R., Bachetti T., Agnoletti J. et al. Endothelial function and dysfunction in heart failure // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19 (Suppl. G). — С. 41-47.

12. Schafer A., Fracarollo D., Tas P. et al. Endothelial dysfunction in congestive heart failure: ACE inhibition vs. angiotensin II antagonism // Eur. J. Heart Failure. — 2004. — Vol. 6. — P. 151-159.

13. Opasich C., Ambrosino N., Felicetti G. et al. Heart failure — related myopathy. Clinical and pathophysiological insights // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 1191-1200.

14. Hulsmann M., Quittan M., Berger R. et al. Muscle strength as a predictor of long term survival in severe

congestive heart failure // Eur. J. Heart Failure. – 2004. – Vol. 6. – P. 101-107.

15. *Benedict C.R., Johnstone D.E. Weiner D.H.* et al. Relation of neurohormonal activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1994. – Vol. 23. – P. 1410-1420.

16. *Pausset F. Ishard R., Lechat P.* et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. 254-258.

17. *Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelms J.* Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 1730-1736.

18. *Ferrari R., Guardigli G. Cicchitelli G.* et al. Angiotensin II overproduction: enemy of the vessel wall // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 4 (Suppl. A). – P. 26-30.

19. *Cohn J.N., Levine B., Olivari M.T.* et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 311. – P. 819-823.

20. *Воронков Л.Г.* Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром // Укр. терапевт. журн. – 2001. – № 1. – С. 17-20.

21. *Singh N., Dhalla A.K., Seneviratne C.* et al. Oxidative stress and heart failure // Mol. Cell. Biochem. – 1995. – Vol. 147. – P. 77-81.

22. *Cecconi G., Fueerstein G.* Oxidative stress links cytokine activation with apoptosis // Heart Failure: New Goals, New Guidelines / Ed. W.J. Remme – SKB Publ., 1997. – P. 4-6.

23. *Anker S.D., Ponikowski P.P. Clark A.L.* et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 683-693.

24. *Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M.* et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the VES narinone Trial (VEST) // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2055-2059.

25. *Воронков Л.Г.* Внезапная смерть у больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 1 – С. 24-31.

26. *Priori S., Aliot E., Blomstrom-Lundquist C.* et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1374-1450.

27. *Bayes de Juna A., Coumel P., Lectorq J.F.* Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases // Amer. Heart J. – Vol. 117. – P. 151-159.

28. *Goldstein S., Bayes de Luna A., Gumdo – Soldevila J.* Sudden cardiac death. – Armonk: Futura, 1994. – 343 p.

## 2. ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

### 2.1. Клінічні симптоми хронічної серцевої недостатності

Виявлення суб'єктивних та об'єктивних (фізикальних) ознак СН є початковим етапом її діагностики. З іншого боку, комплексна оцінка вираженості зазначених ознак дозволяє доволі надійно судити про клінічну ефективність відповідних лікувальних заходів.

#### 2.1.1. Суб'єктивні симптоми ХСН

Суб'єктивними симптомами ХСН є:

- задишка при фізичному навантаженні;
- нічна пароксизмальна задишка;
- ортопноє;
- кашель при фізичному навантаженні та/або вночі;
  - слабкість, швидка втомлюваність при фізичних навантаженнях;
  - ніктурія;
  - олігурія;
  - скарги на зниження маси тіла;
  - симптоми з боку шлунково-кишкового тракту та ЦНС.

**Задишка** (компенсаторне збільшення частоти дихальних рухів), що обмежує виконання фізичних навантажень, є найбільш раннім і найчастішим клінічним симптомом СН у хворих з насосною недостатністю лівих відділів серця. Вона є результатом рефлекторного збудження дихального центру у відповідь на підвищення легенево-капілярного тиску та на наявність трансудованої рідини у інтерстиціальному просторі легенів, яка обмежує піддатливість (підвищує ригідність) останніх, а отже, знижує ефективність кожного окремого дихального циклу [1]. Якщо на початковому етапі СН задишка виникає при виконанні побутових навантажень се-

редньої інтенсивності (типово – при ходьбі), то при тяжкій ХСН вона супроводжує найменші фізичні зусилля пацієнта. Для хворих з ізольованою недостатністю правих відділів серця задишка при навантаженні менш характерна, оскільки в них відсутнє підвищення легенево-венозного тиску. Втім, при вираженій ізольованій правшлуночкової декомпенсації може спостерігатися доволі значна задишка, чинниками якої є гіперфузія дихальних м'язів і метаболічний ацидоз на тлі значно зниженого серцевого викиду [2].

**Пароксизмальна нічна задишка (ПНЗ)** у своєму класичному вигляді – це раптове прокидання пацієнта від відчуття задухи з негайною потребою сісти або стати на ноги, із супутнім частим диханням. Перебування у вертикальному положенні сприяє зниженню зазначених симптомів протягом від кількох до 30–40 хв. ПНЗ зумовлена насосною недостатністю лівих відділів серця, спричиненою збільшенням припливу до них крові при горизонтальному положенні тіла, внаслідок чого підвищується легенево-венозний і легенево-капілярний тиск і формується інтерстиціальний набряк легенів. Є дані, що у раптовому характері виникнення проявів ПНЗ визначальну роль відіграють спонтанні коливання центрального симпатичного тону під час сну [3].

**Ортопноє** – відчуття задухи та задишки у лежачому положенні, які зникають або значно полегшуються після переходу у положення вертикальне. За гемодинамічним принципом свого виникнення ортопноє є аналогічним ПНЗ. Є підстави вважати, що ортопноє більшою мірою відбиває перманентний характер гіперволемії малого кола кровообігу, ніж ПНЗ [2].

**Непродуктивний (сухий) кашель**, який рефлекторно виникає при фізичному навантаженні та/або вночі, теж є наслідком легеневого застою, який розповсюджується, в тому числі і на бронхіальну систему. Не слід забувати, що сухий кашель при ХСН інколи може бути побічною дією ІАПФ, але тоді він не пов'язаний з фізичним навантаженням та горизонтальним положенням тіла.

**Слабкість та втомлюваність** є наслідками зниження сили, витривалості та маси скелетних м'язів,



особливо нижніх кінцівок, зумовлених гіперперфузією останніх [4, 5]. Зниження функціональної здатності периферичної мускулатури при ХСН опосередковується такими її змінами, як патологічний перерозподіл у ній ізоформ міозину, енергодефіцит, зниження щільності  $\beta_2$ -адренорецепторів, вільно-радикальний стрес, апоптоз міоцитів [6, 7]. Слабкість у пацієнтів з ХСН звичайно більш виражена після прийому їжі, що зумовлене перерозподілом лімітованого кровотоку до органів черевної порожнини [2].

**Ніктурія** є досить частою та ранньою ознакою ХСН. У денний період в умовах зниженого серцевого викиду, вертикальне положення тіла (переважно) і фізична активність (як фактори перерозподілу крові), а також адренергічна вазоконстрикція призводять до зниження ниркового кровотоку і, відповідно, клубочкової фільтрації. Вночі в лежачому положенні приплив крові до нирок зростає, під час сну знижується секреція норадреналіну (відповідно – нирковий кровотік), і тому кількість утворюваної сечі збільшується [8].

**Олігурія**, на відміну від ніктурії, характеризує тяжку ХСН з низьким серцевим викидом, високими рівнями циркулюючих ангіотензину II, альдостерону, вазопресину та критично зниженим нирковим кровотоком.

**Скарги на зниження маси тіла** надають додаткову діагностичну інформацію щодо динаміки та індивідуального прогнозу захворювання, оскільки свідчать про значно активовані патофізіологічні механізми прогресування ХСН. Клінічно значущою вважається втрата 7,5 % та більше маси тіла протягом останніх 6 міс. [9]. Механізми втрати маси тіла у хворих з ХСН наведені нижче.

**Абдомінальні скарги** – тяжкість у ПШ, нудоту, інколи блювоту, запори, пронос, анорексію – можна окремо або у різних комбінаціях спостерігати у хворих із застійними явищами у великому колі кровообігу. Вони є наслідком таких змін, як гепатомегалія, асцит, набряк кишечника. Є дані, що у походженні анорексії, яку спостерігають у значній частині пацієнтів з тяжкою ХСН, відіграє роль відповідна центральна дія ФНП- $\alpha$  [10].

Не треба забувати, що зазначені симптоми можуть бути і проявом іншої самостійної супутньої патології з боку шлунково-кишкового тракту.

**Симптоми з боку ЦНС** – сонливість, збудження, безсоння, сплутаність свідомості, дезорієнтація тощо – можуть спостерігатися при термінальній ХСН, коли має місце критичне зниження серцевого викиду. Частіше їх реєструють у хворих літнього та старечого віку.

### **2.1.2. Об'єктивні клінічні ознаки хронічної серцевої недостатності**

До основних об'єктивних клінічних ознак, що дають підстави підозрювати ХСН, належать:

- двобічні периферичні набряки;
- гепатомегалія;
- набухання та пульсація шийних вен, гепатоюгулярний рефлюкс;
- асцит, гідроторакс (двобічний або правобічний);
- двобічні вологі хрипи;
- тахіпноє;
- тахісистоля;
- альтернуючий пульс;
- розширення перкуторних меж серця;
- III (протодіастолічний) тон;
- IV (пресистоличний) тон;
- акцент II тону над легеневою артерією;
- зниження нутритивного статусу при загальному огляді.

**Периферичні набряки** у хворих з ХСН є ознакою декомпенсації кровообігу у його великому колі. Якщо причиною ХСН є дисфункція лівих відділів серця, ця ознака характеризує пізній етап розвитку цього синдрому. Відомо, що появі набряків передують акумуляція в організмі приблизно 5 л позасудинної рідини [11]. Найтиповішою є локалізація набряків на стопах та гомілкках, хоча при значно виражених застійних явищах вони можуть охоплювати стегна, мошонку, крижі. Анасарку, тобто тотальний набряк підшкірної клітчатки, аж до неможливості пунктувати периферичні вени, можна спостерігати на термінальному етапі ХСН. Характерною ознакою периферичних набряків, спричинених декомпенса-

цією серця, є їх двобічна локалізація. Наявність набряків обох нижніх кінцівок різного ступеня вираженості не виключає ХСН, оскільки може відображати супутнє одностороннє порушення лімфо- та венозного відтоку. При ізольованій недостатності правих відділів серця набряки у більшості випадків з'являються на відносно ранньому етапі їх декомпенсації.

Периферичний набряковий синдром може також спостерігатися при інших клінічних станах, що вимагає відповідної диференційної діагностики (див. розділ 2.1.3, ч. 1).

Ключовими ланками патогенезу кардіогенного набрякового синдрому є активація РАС, САС, аргінін-вазопресину, гіперальдостеронізм, зниження ниркового кровотоку та венозний застій (рис. 3).

**Гепатомегалія, набухання та пульсація шийних вен, гепатоюгулярний рефлюкс** є ознаками системної венозної гіпертензії, що виникає внаслідок неспроможності серця адекватно перекачувати кров з венозної системи до артеріальної. Простою ознакою підвищення венозного тиску є відсутність спадіння яремних вен на вдиху. При цьому, на відміну від механічної обструкції верхньої полої вени, пульсація яремних вен зберігається. Іншою об'єктивною ознакою кардіогенної системної венозної гіпертензії є гепатоюгулярний рефлюкс, а саме збільшення набухання та пульсації яремних вен при натисканні на збільшену печінку (правий верхній квадрат живота) (протягом не менше 20–30 с у лежачому положенні хворого).

**Асцит** – пізній прояв декомпенсації кровообігу у його великому колі, зумовлений трансудацією рідини у черевну порожнину з вен останньої на тлі значно і тривало підвищеного венозного тиску хворих з ХСН. Найбільш вираженим асцит є при стискаючому перикардиті та трикуспідальних вадах. Різко виражений напружений асцит вимагає диференційної діагностики із синдромом портальної гіпертензії, зумовленим, насамперед, біліарним цирозом печінки.

**Гідроторакс** зустрічається приблизно у 1/3 хворих з бівентрикулярною СН [12]. Хоча за своїм характе-



Рис. 3. Механізм набрякового синдрому при хронічній серцевій недостатності.  
 Примітки: ↑ – збільшення; ↓ – зменшення. ОЦП – об'єм циркулюючої плазми.

ром він є двобічним, у більшості випадків значна кількість рідини накопичується саме справа. Гідроторакс при ХСН являє собою рідину, транссудовану з плевральних вен. Він може бути проявом не тільки системної венозної гіпертензії, а й хронічної гіперволемії малого кола кровообігу, оскільки плевральні вени впадають не тільки в систему верхньої вени, а й частково у легеневі вени [13].

У хворих з ХСН гідроторакс вимагає диференційної діагностики, насамперед, з ексудативними плевритами інфекційного та онкологічного походження.

**Крепітувальні вологі хрипи в легенях** є наслідком транссудації рідини в альвеоли з подальшим переміщенням у бронхіоли, а отже, відображають гіперволемію малого кола кровообігу при насосній недостатності лівих відділів серця. Зазначені хрипи є двобічними, локалізуються у нижніх відділах легенів і супроводжуються притупленням перкуторного тону. Їх наявність свідчить про високий ризик виникнення гострого альвеолярного набряку легенів, а отже є «сигналом» для невідкладної діуретичної терапії. Відсутність зниження або відчутної зворотної динаміки таких хрипів на фоні адекватної відповіді на діуретик протягом 1–2 діб вимагає виключення супутньої двобічної нижньодольової пневмонії, яка нерідко розвивається у таких хворих.

**Тахіпноє** (тобто кількість дихальних рухів понад 20 за 1 хв), якщо виявляється у стані спокою, відбиває доволі значне підвищення легенево-капілярного тиску, спричинене насосною недостатністю лівих відділів серця. Потребує диференційної діагностики з багатьма іншими станами (табл. 2).

**Тахісистолю** (ЧСС більше 90 за 1 хв) спостерігають у більшості хворих з ХСН, коли не проводиться їх лікування препаратами, здатними уповільнювати ЧСС (ББ, серцеві глікозиди). У декомпенсованих пацієнтів із синусовим ритмом тахікардія є опосередкованим через САС адаптивним механізмом, спрямованим на підтримування належного хвилиного об'єму серця (ХОС) в умовах низької систолічної здатності ЛШ. При фібриляції передсердь самостійним патогенетичним чинником тахісистолії виступає дисфункція атріовентрикулярного вузла.



Таблиця 2. Симптоми, що спостерігаються як при ХСН, так і при інших патологічних станах

Задишка	Кашель	Слабкість	Тахісистолія	Периферичні набряки	Гепатомегалія	Гідроторакс	Асцит
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Захворювання дихальної системи</li> <li>– Анемія</li> <li>– Ожиріння</li> <li>– Виражена детренованість</li> <li>– Захворювання ЦНС</li> <li>– Нейроциркуляторна дистонія, істерія</li> <li>– Агравация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Захворювання дихальної системи</li> <li>– Побічна дія ІАПФ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Злоякісні пухлини</li> <li>– Цукровий діабет</li> <li>– Неврологічні захворювання</li> <li>– Анемія</li> <li>– Детренованість</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Тиреотоксикоз</li> <li>– Анемія</li> <li>– Вживання кави, деяких медикаментів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Захворювання нирок</li> <li>– Захворювання тонкого кишечника з дефіцитом білка</li> <li>– Мікседема</li> <li>– Венозна недостатність, лімфостаз</li> <li>– Побічна дія антагоністів кальцію</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Гепатити</li> <li>– Пухлини печінки</li> <li>– Цироз печінки</li> <li>– Ехінокок печінки</li> <li>– Хронічний мієлолейкоз</li> <li>– Портальна гіпертензія судинного генезу (синдром Бадда-Кіарі, хронічний тромбоз воротної вени)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Плеврити інфекційного та метастатичного генезу</li> <li>– Дифузні хвороби сполучної тканини</li> <li>– Мікседема</li> <li>– Невротичний синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Метастази у брюшину</li> <li>– Портальна гіпертензія</li> <li>– Невротичний синдром</li> <li>– Мікседема</li> <li>– Туберкульозний перитоніт</li> </ul>

що вимагає призначення терапії, спрямованої на нормалізацію частоти шлуночкових скорочень.

**Альтернуючий пульс** може розглядатися як діагностичний критерій СН у випадках збереженого синусового ритму. Про нього йдеться у випадках, коли за рівномірності проміжків між пульсовими ударами спостерігається різне наповнення останніх. На сфїгмограмі це проявляється пульсовими хвилями різної амплітуди. При об'єктивному дослідженні хворого альтернація пульсу найкращим чином визначається на а femoralis. Механізм альтернуючого пульсу полягає у коливаннях систолічного АТ унаслідок варіацій ударного об'єму ЛШ, пов'язаних з вираженою міокардіальною недостатністю (кардіоміоцити «не встигають» відновити необхідну кількість макроергічних сполук для наступного скорочення). Цим механізмом пояснюється те, що альтернація пульсу нерідко виникає безпосередньо після ектопічних шлуночкових скорочень (поодиноких або групових), а також те, що вона може бути індукована швидкою електростимуляцією передсердь. Альтернуючий пульс — маркер значної систолічної дисфункції ЛШ. Його не спостерігають при СН, головною причиною якої є порушення діастолічного наповнення шлуночків.

**Розширення перкуторних меж серця** одночасно вліво та вгору спостерігають при ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ, що свідчить про дилатацію, відповідно, ЛШ і лівого передсердя (ІХС, декомпенсоване гіпертензивне серце, аортальна та мітральна регургітації без бівентрикулярної недостатності). На етапі розвитку останньої спостерігається також і розширення правої межі відносної тупості серця вправо (відбиває дилатацію правого передсердя). Розширення перкуторних меж серця тільки вправо характерне для ізольованої недостатності його правих відділів (первинна або вторинні легеневі гіпертензії, трикуспідальні вади, стеноз легеневої артерії), а також для мітрального стенозу, ускладненого легеневою гіпертензією. В останньому випадку зазначена ознака поєднується зі змещенням межі відносної тупості серця вгору. Тотальне розширення перкуторних меж серця спостерігають у хворих із СН.

спричиною ексудативним перикардитом, ДКМП, дифузним міокардитом із систолічною дисфункцією обох шлуночків, а також у випадках, коли до насосної недостатності ЛШ приєднується недостатність правих відділів серця (див. вище). Для хворих з констриктивним перикардитом характерні нормальні межі серця.

**ІІІ (протодіастолічний) тон** може бути визначеним лише у хворих із синусовим ритмом. Він є маркером значно вираженої систолічної дисфункції, виникаючи внаслідок різкого уповільнення притоку крові у ЛШ наприкінці фази його швидкого наповнення. Аускультативний феномен у вигляді тричленного ритму із зазначеним додатковим низько-частотним ІІІ тоном у протодіастолі отримав назву «протодіастолічний ритм галопу». Наявність ІІІ протодіастолічного тону асоційована із незадовільним прогнозом виживання [14, 15]. Хоча патологічний ІІІ тон є високоспецифічним для систолічної ХСН, інколи він може спостерігатися при аневризмі ЛШ без ознак СН.

**ІV (передсердний) тон**, на відміну від ІІІ патологічного тону, відображає порушення не систолічної, а діастолічної функції ЛШ. Він виникає внаслідок утрудненого вигнання крові лівим передсердям в умовах зниженої піддатливості ЛШ в останній фазі діастолі. ІV передсердний тон може спостерігатися у хворих з діастолічною дисфункцією ЛШ, як з клінічними ознаками застійної СН, так і без них [16].

**Акцент ІІ тону на легеневій артерії** у хворих з насосною недостатністю лівих відділів серця відображає наявність легеневої гіпертензії.

**Знижений нутритивний статус** є досить частою ознакою клінічно маніфестованої ХСН. У 12–16 % пацієнтів виявляють кахексію (індекс маси тіла нижче 20 кг/м<sup>2</sup> або маса тіла менше 80–85 % від ідеальної) [9, 17].

З огляду на сучасні дані, можна виділити два головних чинники прогресуючої втрати маси тіла у хворих з ХСН: а) дисфункції органів травлення (печінки, підшлункової залози, тонкого кишечника) в умовах хронічного венозного застою (так званий

синдром малабсорбції); б) зниження маси периферичних м'язів в умовах їх окиснювального стресу і ефектів прозапальних цитокінів, насамперед ФНП- $\alpha$  (інсулінорезистентність, пригнічення процесів білкового синтезу, апоптоз міоцитів) [6].

Як неспецифічна ознака, зниження маси тіла при ХСН вимагає виключення супутніх станів, які можуть бути її причиною (онкологічні захворювання, хронічні інфекції тощо).

### 2.1.3. Комплексна оцінка клінічних симптомів та ознак хронічної серцевої недостатності

Оцінка можливостей діагностики СН на підставі лише клінічних симптомів має базуватися на врахуванні двох ключових обставин. По-перше, в реальній клінічній практиці у конкретного пацієнта спостерігається лише частина (нерідко менша) наведених вище симптомів, «набір» яких визначається низкою чинників – характером дисфункції серця та її нозологічною причиною, вираженістю циркуляторних розладів, індивідуальними особливостями організму. По-друге, ні одна з описаних вище клінічних ознак СН, якщо їх брати окремо, не має одночасно достатньої чутливості<sup>1</sup> та специфічності<sup>2</sup>. Наприклад, задишка та слабкість є достатньо чутливими ознаками, оскільки зустрічаються у більшості пацієнтів з ХСН. У той же час, вони мало-специфічні, оскільки спостерігаються при багатьох інших патологічних станах. Навпаки, такі ознаки, як протодіастолічний ритм галопу, пульсуючі розширені яремні вени, двобічні крепітувальні хрипи є високоспецифічними, але водночас малочутливими, оскільки у багатьох хворих з ХСН відсутні.

Упевненість віртуального лікаря-початківця щодо нескладності діагностики СН на підставі лише однієї клінічної симптоматики легко зникає при ознайомленні з табл. 2.

<sup>1</sup> Чутливість – відсоток наявності певної ознаки серед хворих із безсумнівно підтвердженою ХСН.

<sup>2</sup> Специфічність – відсоток відсутності певної ознаки серед пацієнтів з безсумнівною відсутністю ХСН.

Оскільки ні одна з клінічних ознак ХСН не має самостійного діагностичного значення, первинна діагностика ХСН має базуватися лише на їх поєднанні. Звичайно, що діагноз ХСН є тим більш вірогідним, чим більша кількість відповідних ознак, особливо високоспецифічних, виявлена у хворого (табл. 3). Результатом зазначеної первинної діагностики СН є встановлення попереднього діагнозу, який має бути підтверджений, уточнений та розширений за допомогою відповідних інструментальних методів.

Таблиця 3. Чутливість та специфічність\* окремих клінічних симптомів при підтвердженій хронічній серцевій недостатності [18, 19]

Симптоми та ознаки	Чутливість, %	Специфічність, %
Задишка	66–82	52
Пароксизмальна нічна задишка	33	76
Ортопное	21	81
Двобічні вологі хрипи	13	91
Набухання / пульсація яремних вен	10	97
III протодіастолічний тон	31	95
Тахісистоія (понад 100 за 1 хв)	7	99
Периферичні набряки	23–55	80
Слабкість	68	–

*Примітка.* \* Прийнятним рівнем чутливості або специфічності ознаки вважається її значення більше 70 %, високим – більше 85–90 %.

## 2.2. Інструментальна діагностика хронічної серцевої недостатності

Основними інструментально-діагностичними методами, застосування яких є виправданим практично у всіх хворих із симптомами ХСН, є ехокардіографія, рентгенографія грудної клітки та електрокардіографія.

### 2.2.1. Ехокардіографія

Ехокардіографія відіграє провідну роль в об'єктивізації СН. Діагностичні можливості сучасного ультразвукового дослідження серця узагальнені на рис. 4.

Найважливішим параметром внутрішньосерцевої гемодинаміки є ФВ ЛЖ – інтегральний показник систолічної функції серця, який показує, яка частина крові з кінцево-діастолічного об'єму ЛШ викидається в аорту під час систоли. З фізіологічної точки зору, ФВ свідчить про ступінь систолічного скорочення волокон міокарда під час систоли. Щоб досягти правильного методологічного визначення та трактування цього показника, треба мати на увазі декілька положень.



Рис. 4. Можливості рутинного ехокардіографічного та доплерехокардіографічного дослідження в діагностиці та диференційній діагностиці серцевої недостатності.

1. Визначення ФВ ЛШ за допомогою відомої формули Teichholz на базі даних ехокардіографії у М-режимі не є адекватним у пацієнтів із сферизацією дилатованого ЛШ та його регіонарною дисфункцією (ІХС). Тому цей показник має визначатися за допомогою двовимірної ехокардіографії, бажано на основі використання модифікованого алгоритму (методу) Сімпсона.

2. Відтворюваність результатів визначення ФВ ЛШ різними дослідниками є досить низькою [20]. Тому при динамічному спостереженні хворого бажаним є здійснення повторного дослідження на тій самому ультразвуковій системі тим само спеціалістом.

3. При істотній мітральній регургітації ФВ ЛШ не є мірою оцінки систолічної функції останнього, оскільки, незважаючи на адекватне скорочення міокардіальних волокон, належний ударний об'єм не забезпечується внаслідок повернення значної частини крові під час систоли ЛШ в ліве передсердя. Тому, оцінюючи тяжкість стану та прогнозу таких пацієнтів, слід спиратися не на величину ФВ, а на ФК хворих, вираженість циркуляторних порушень та об'єм регургітації на мітральному клапані.

Доплерехокардіографічне дослідження трансмітрального діастолічного потоку крові та кровотоку по легеневих венах дозволяє отримати інформацію щодо здатності ЛШ до розслаблення та зниження його піддатливості (здатності до розтягнення). З цією метою визначаються такі показники, як час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT), співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього (систола передсердь) наповнення передсердь (Е/А), час сповільнення швидкостей раннього діастолічного потоку (DT), співвідношення швидкостей систолічного (S) та діастолічного (D) потоків у легеневих венах, швидкість передсердної хвилі А, потоку у легеневих венах (PV-A), тривалість цієї хвилі (PV-At) та деякі інші (рис. 5).

Оскільки здатність шлуночків до релаксації з віком знижується, всі параметри доплерехокардіографії, на відміну від показників систолічної функції серця, мають оцінюватися з урахуванням вікових норм, визначених робочою групою Європейського това-

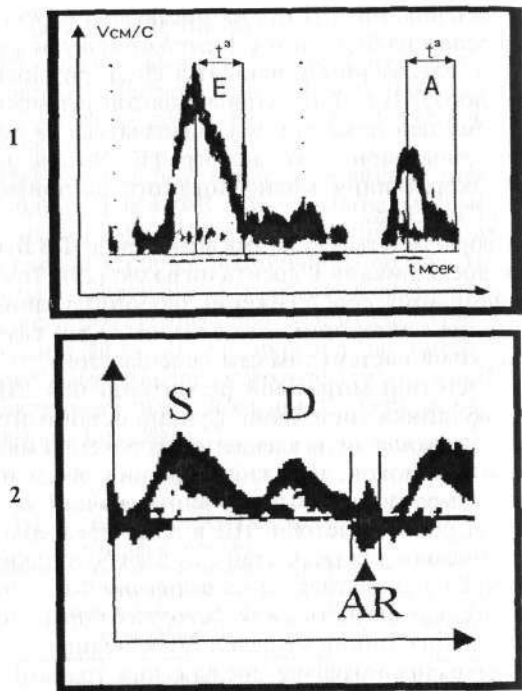


Рис. 5. Нормальні криві трансмітрального кровотоку (1) та кровотоку по легеневих венах (2).

риства кардіологів [21]. У цьому документі визначені критерії наявності діастолічних порушень з боку ЛШ.

1. Сповільнення ізоволюмічного розслаблення ЛШ: в осіб віком менше 30 років IVRT більше 92 мс, 30–50 років – IVRT більше 100 мс, понад 50 років IVRT більше 105 мс.

2. Уповільнення наповнення ЛШ у ранню діастолу: в осіб віком менше 50 років E/A менше 1,0; DT більше 220 мс та/або S/D більше 1,5; понад 50 років E/A менше 0,5; DT більше 280 мс та/або S/D більше 2,5.

3. Уповільнення діастолічного розтягнення (піддатливості) камери ЛШ: PV-A більше 35  $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$  та/або PV-At > МК-At + 30 мс, де МК-At – тривалість передсердної хвилі А кривої трансмітрального потоку.

На практиці широко застосовують визначення типів трансмітрального кровотоку за величиною показника E/A, який відбиває відношення внесків раннього (активного) та пізнього (пасивного) компонентів наповнення ЛШ у загальну структуру діастоли (рис. 6).

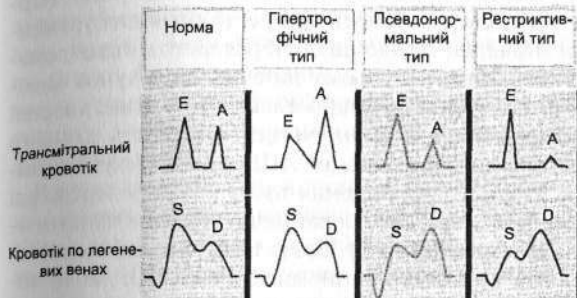


Рис. 6. Типи діастолічної дисфункції ЛШ за даними доплерівського дослідження трансмітрального кровотоку та кровотоку по легеневих венах (схематичне зображення).

#### Гіпертрофічний тип – E/A менше 1

Визначається сповільненням раннього наповнення ЛШ (зниження E) за рахунок погіршення його активної релаксації (звичайно при гіпертрофії або/та ішемії міокарда, але коли немає значного підвищення тиску у лівому передсерді та легеневих венах).

#### Псевдонормальний – E/A більше 1, але менше 2

Характеризує більш пізній етап діастолічної дисфункції ЛШ, коли за рахунок тривалих істотно виражених порушень активації релаксації ЛШ спостерігають значне стійке підвищення тиску у легеневих венах та лівому передсерді. Останній, суто гідродинамічний фактор зумовлює підвищення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ, чому відповідає відновлення до належної амплітуди E. В цьому випадку спостерігаємо парадокс: співвідношення E/A відповідає нормі і одночасно свідчить про істотне порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки. Розмежування псевдонормального типу гемодинамічної структури діастоли і нормального стає можливим при одночасному вивченні кровотоку по легеневих ве-



нах (у нормі амплітуда S перевищує амплітуду D, а при псевдонормальному типі кривої мітрального потоку на кривій легенево-венозного потоку спостерігають обернене співвідношення: S менше D).

#### **Рестриктивний – E/A – 2 і більше**

Патологічне підвищення відношення E/A може бути наслідком двох гемодинамічних ситуацій. Першу з них спостерігають при рестриктивних ураженнях міокарда (амілоїдоз, фіброеластоз, гемохроматоз, саркоїдоз). У цьому випадку за рахунок значного зниження пасивно-еластичних властивостей міокарда значно зменшується швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (A), а за рахунок компенсаторного підвищення тиску у лівому передсерді може прискорюватися раннє діастолічне наповнення ЛШ (зростання E). Децю іншу ситуацію спостерігають при систолічній дисфункції ЛШ, коли виражене підвищення лівопередсердного та легенево-венозного тиску зумовлює швидкий тік крові у дилатований ЛШ (підвищення E). Натомість, пізній («передсердний») діастолічний потік таким самим чином сповільнюється за рахунок високого тиску наповнення ЛШ.

Визначення типів діастолічної дисфункції допомагає у розмежуванні СН, викликаній систолічною дисфункцією ЛШ.

Слід зазначити, що сфера застосування доплерокардіографічної оцінки діастолічної функції ЛШ при ХСН обмежена когортою пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом.

### **2.2.2. Рентгенографія органів грудної порожнини**

Рентгенографія органів грудної порожнини є необхідною складовою діагностичних досліджень при СН і здатна надавати лікареві доволі важливу клінічну інформацію.

На початковому етапі інструментальної діагностики СН рентгенографія грудної клітки дає змогу вивчити збільшення розмірів серця, яке одразу робить діагноз СН високодостовірним. Загальноприйнятим об'єктивним критерієм кардіомегалії є збільшення кардіоторакального індексу (відношення

найбільшого поперечного розміру серця до найбільшого внутрішнього поперечного розміру грудної клітки) понад 50 % (рис. 7). У той же час, величина кардіоторакального індексу менше 50 % автоматично не виключає наявності СН, оскільки при деяких захворюваннях серця останню можуть спостерігати при нормальних або незначно збільшених його розмірах. Насамперед, це стосується діастолічної СН (див. нижче). Зменшення кардіоторакального індексу, разом з відповідною динамікою ехокардіографічних показників, є інформативним критерієм ефективності лікування пацієнтів з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ.

Рентгенографічне дослідження надає також цінну інформацію щодо наявності та вираженості застійних явищ у легенях як при встановленні діагнозу СН, так і при динамічному спостереженні за хворим. Ранніми ознаками легенево-венозного застою

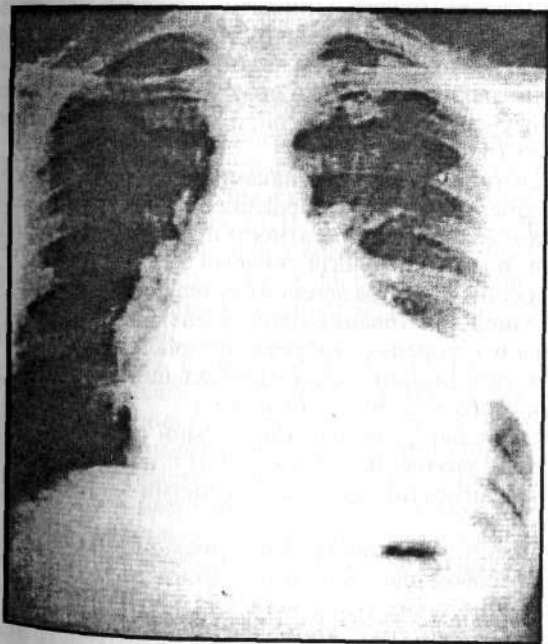


Рис. 7. Значне збільшення кардіоторакального індексу у пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією.

є перерозподіл кровотоку до верхніх часток легенів з відповідним збагаченням в них судинного рисунку. Більший ступінь гіперволемії легенів (коли легенево-капілярний тиск перевищує 20 мм рт. ст.) супроводжується ознаками наявності транссудованої рідини, яка розташовується периваскулярно та перибронхіально у ділянці корнів легенів, роблячи останні візуально погано структурованими, «розмитими», та поступово розповсюджується на периферію. Маркером безсумнівного інтерстиціального набряку легенів є так звані В-лінії Керлі (P. Kerley, 1933) — звичайно 3–5 тонких (1–2 мм) паралельних затемнених ліній довжиною 0,5–3 см, локалізованих у ділянці реберно-діафрагмального кута та бокових базальних відділах легенів. Лінії Керлі є результатом наявності рідини у міжчасткових щілинах та розширення лімфатичних судин. При перевищенні легенево-капілярного тиску більше за 25 мм рт. ст. можуть виникати масивний плевральний випіт та/або альвеолярний набряк легенів (типовою рентгенологічною картиною останнього є масивна двобічна тінь, яка розповсюджується від коренів у напрямку периферії, подібна до «крил метелика» (рис. 8).

Рентгенологічними ознаками легенево-артеріальної гіпертензії, яка у дорослих є найчастішим чинником насосної недостатності правих відділів серця (див. розділ «Етіологія серцевої недостатності»), є вибухання стовбура легеневої артерії, наявність круглих тіней дилатованих гілок легеневої артерії у розширених коренях, «обрив» артеріальних гілок на рівні сегментарних судин з подальшою відсутністю судинного рисунку на периферії.

Важливою функцією торакальної рентгенографії на етапі уточнення діагнозу ХСН є також диференційна діагностика із захворюваннями дихальної системи.

Нарешті, рентгенографічне дослідження є головним засобом діагностики та контролю ефективності лікування таких ускладнень СН, як застійна пневмонія, гідроторакс, тромбоемболія гілок легеневої артерії.

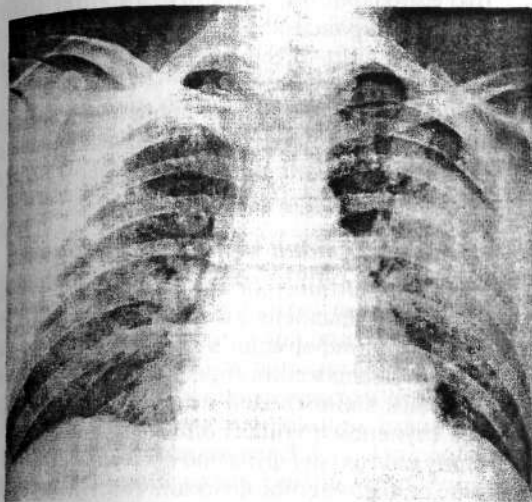


Рис. 8. Рентгенограма грудної клітки в передньозадній проекції при кардіогенному альвеолярному набряку легенів.

### 2.2.3. Електрокардіографія

Рутинна електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведених на початковому етапі формування діагнозу може надати допомогу у визначенні етіології та обтяжуючих чинників можливої СН — наприклад, у випадках виявлення ознак великовогнищезового рубцевого кардіосклерозу ЛШ, гіпертрофії різних відділів серця, повної блокади ніжок (насамперед лівої) пучка Гіса, тахіаритмій.

Специфічність патологічних змін на ЕКГ щодо встановлення діагнозу СН є низькою (не більше 50–60 %), оскільки всі ці зміни можуть спостерігатися і у хворих без порушення насосної функції серця. Навпаки, чутливість патологічних змін на ЕКГ щодо наявності СН перевищує 90 % [22, 23]. Це означає, що в разі нормальної ЕКГ можна з достатньо високим ступенем достовірності (понад 90 %) виключити діагноз СН.

При ХСН найбільш важливу роль ЕКГ відіграє як засіб контролю ефективності та безпечності медикаментозного лікування хворих серцевими глікози-

дами, ББ, аміодароном, діуретиками (при цьому оцінюють ритм, провідність, ознаки насичення дигіталісом, тривалість інтервалу Q-T, електролітні порушення).

З метою отримання додаткової інформації для діагностування СН при динамічному спостереженні таких хворих можуть використовувати різні інструментальні методи.

#### **2.2.4. Радіонуклідна вентрикулографія**

Радіонуклідна вентрикулографія може бути корисною у випадках ускладнень з отриманням повноцінної діагностичної інформації за допомогою ехокардіографічного дослідження (проблеми з так званим ультразвуковим вікном). Цей метод дає можливість з високим ступенем точності оцінити глобальну та сегментарну систолічну функцію обох шлуночків та показники їх діастолічної функції. Постійне вдосконалення діагностичних ультразвукових систем зробило застосування радіонуклідної вентрикулографії останніми роками менш актуальним.

#### **2.2.5. Магнітно-резонансне дослідження серця**

Магнітно-резонансне дослідження (МРД) серця є найбільш точним та відтворюваним методом визначення маси, об'єму порожнин, ФВ шлуночків, об'єму клапанних регургітацій та ХОС. На відміну від ехокардіографії, МРД не дає можливості оцінювати атривентрикулярні градієнти тиску та рівень тиску у легеневій артерії, що обмежує його діагностичну інформативність при ХСН. Застосування МРД також обмежується високою вартістю відповідної апаратури і самого дослідження.

**Холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ** не відіграє ролі у діагностуванні СН. Утім у пацієнтів з уже встановленим діагнозом ХСН і систолічною дисфункцією та дилатацією ЛШ добуве моніторування ЕКГ дає змогу виявляти шлуночкові аритмії високіх градацій, які у таких хворих є маркером високого ризику виникнення РСС (див. розділ 5.7., ч. 1). Повторне проведення ХМ під час диспансерного спостереження у таких пацієнтів дає змогу оці-

нювати ефективність придушення зазначених життєво небезпечних ектопій за допомогою відповідних фармакологічних засобів.

Крім цього, ХМ дозволяє ідентифікувати мінливі епізоди тахі- та брадисистолічних порушень ритму або безбольової ішемії міокарда, які при СН можуть бути причиною транзиторних епізодів лівошлуночкової недостатності або синкопальних проявів.

#### **2.2.7. Оцінка варіабельності ритму серця**

Оцінка варіабельності ритму серця (ВРС) (добова – за даними ХМ або на підставі реєстрації 5-хвилинних відрізків ЕКГ за допомогою відповідно сертифікованих комп'ютерних програм може надати додаткову інформацію для оцінки індивідуального прогнозу ХСН (див. розділ 5.7., ч. 1) та об'єктивізувати коригуючий вплив терапії нейрогуморальними антагоністами на порушений стан автономної регуляції серця у таких хворих. Як рутинний діагностичний метод при ХСН оцінку ВРС поки що не застосовують.

#### **2.2.8. Тести з фізичним навантаженням**

Тести з фізичним навантаженням не є засобом діагностики ХСН. Утім, коли результат велоергометричної або тредмілової проби з максимальним фізичним навантаженням відповідає нормі, діагноз СН, як правило, можна виключити.

Роль навантажувальних тестів при ХСН полягає в об'єктивізації функціонального стану хворих та оцінці ефективності їх лікування. З цієї метою у спеціалізованих медичних закладах інколи застосовують ступенево-зростаючі проби на велоергометрі або тредмілі з визначенням загального часу навантаження/загального обсягу виконаної роботи, а також, якщо є спіроергометричне устаткування – споживання кисню на максимумі досягнутого навантаження ( $VO_2max$ ). Останній підхід є «золотим стандартом» визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) у хворих з ХСН, оскільки рівень  $VO_2max$  найбільше (серед інших клініко-інструментальних показників) корелює зі здатністю



хворих виконувати побутові фізичні навантаження та прогнозом їх виживання [24, 25]. Певним недоліком зазначених проб є те, що основний критерій їх припинення при ХСН – неможливість виконувати подальшу роботу через задишку – є суб'єктивним.

У рутинній клінічній практиці з метою об'єктивізації функціонального стану та контролю ефективності лікування хворих з ХСН може застосовуватися тест із 6-хвилинною ходьбою, який є водночас інформативним і досить безпечним [26, 27]. Утриматися від його проведення слід у пацієнтів з гемодинамічно нестабільною ХСН (гіперволемічний стан, артеріальна гіпотензія), наявністю епізодів ШТ та клініко-електрокардіографічними ознаками дестабілізації ІХС.

Результати тесту з 6-хвилинною ходьбою добре корелюють з ФК хворих, визначеним за клінічними критеріями, та з величиною  $VO_2\max$  (табл. 4).

Таблиця 4. Критерії функціональних класів хворих з ХСН за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою

Функціональний клас	Дистанція, яку проходять за 6 хв, м	Максимальне споживання кисню ( $мл \cdot кг^{-1} \cdot хв^{-1}$ )
0 (відсутність явної або прихованої СН)	>550	>22,0
I (безсимптомна дисфункція ЛШ)	426–550	18,1–22,0
II	301–425	14,1–18,0
III	150–300	10,1–14,0
IV	<150	<10

### 2.2.9. Стрес-ехокардіографія з добутаміном

Введення низьких доз добутаміну (інфузія зі швидкістю  $5–10 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ ) може застосовуватися у хворих із ХСН на ґрунті ІХС та систолічною дисфункцією ЛШ для оцінки життєздатності акінетичних

зон міокарда, з метою визначення показань до його реваскуляризації [28, 28a].

### 2.2.10. Черезстравохідна ехокардіографія

Черезстравохідна ехокардіографія не є рутинним засобом діагностики ХСН. Застосувати її як альтернативний метод потрібно у випадках поганого ультразвукового вікна при трансторакальному доступі. Завдяки більш високим можливостям візуалізації порівняно із рутинною ехокардіографією, вона дозволяє, зокрема, краще оцінювати клапанний апарат серця, краще виявляти внутрішньопередсердні тромби та септальні передсердні дефекти.

### 2.2.11. Оцінка функції зовнішнього дихання

Оцінка функції зовнішнього дихання не є засобом діагностики СН. Визначення параметрів пікової об'ємної швидкості експіраторного потоку (PEFR та FEV<sub>1</sub>) може в окремих випадках здійснюватися з метою виключення бронхолегеневої причини задишки.

### 2.2.12. Інвазивні методи дослідження серця

Інвазивні методи дослідження серця не застосовують з метою встановлення діагнозу ХСН, однак за спеціальними показаннями можуть здійснюватися на подальших етапах дослідження хворого.

Так, коронароангіографія (КАГ) доцільна у випадках, коли за допомогою інших клініко-інструментальних методів неможливо провести диференційну діагностику між коронарним та некоронарним походженням СН, особливо у випадках її рефрактерності до лікування. Іншим показанням до проведення КАГ є вирішення питання щодо реваскуляризації ЛШ у хворих з ХСН, зумовленою ІХС, при наявності стенокардії, епізодів міокардіальної ішемії або зон життєздатного (гібернованого) міокарда, виявлених за допомогою добутамінового стрес-тесту.

Катетеризація ЛШ з контрастною вентрикулографією (які є частиною протоколу загального коронарорентрикулографічного дослідження) надають можливість точного визначення тиску наповнення ЛШ, більш повноцінної візуалізації його аневризми.

Катетеризація правих відділів серця з інвазивним моніторингом тиску заклинювання у легеневій артерії є виправданою лише у хворих з гострою ХСН (шок, альвеолярний набряк легенів), та рефрактерною до стандартної програми інтенсивної терапії (див. розд. 4, ч. 2).

## 2.3. Лабораторні методи дослідження в діагностиці серцевої недостатності

### 2.3.1. Визначення вмісту натрійуретичних пептидів у плазмі

Показано, що підвищення концентрації циркулюючих НУП – передсердного, так званого мозкового та N-кінцевого фрагменту останнього – є раннім маркером дисфункції ЛШ – систолічної, а також діастолічної. Останніми роками цей підхід набув статусу діагностичного стандарту.

#### 1. Первинна діагностика СН.

Висока чутливість підвищення концентрації циркулюючих МНУП або N-МНУП (понад 90 %) щодо наявності дисфункції ЛШ, з одного боку, та впровадження експрес-методик їх визначення – з іншого, дозволяє рекомендувати їх як скринінговий діагностичний метод першої лінії у хворих із симптомами ймовірної СН (насамперед задишкою) та для виключення доклінічної дисфункції ЛШ [29, 30]. Оскільки специфічність підвищення МНУП/N-МНУП у визначенні дисфункції ЛШ поступається його чутливості (їх підвищений рівень може, зокрема, спостерігатися при гострих коронарних синдромах, тромбоемболії легеневої артерії, нирковій недостатності), доцільно використовувати цей тест як метод виключення СН у випадках нормального рівня зазначених пептидів. При підвищеному рівні МНУП або N-МНУП, виявленому за експрес-методикою, наступним кроком є ехокардіографія (рис. 9).

2. Оцінка індивідуального прогнозу та ефективності лікування. Останнім часом продемонстровано, що високий рівень циркулюючого МНУП та відсутність його відчутної зворотної динаміки на тлі лікування є кращим предиктором поганого прогнозу у хворих з тяжкою ХСН, ніж такі показники, як ФВ ЛШ,

кількісна бальна оцінка клінічного стану і навіть  $VO_{2max}$  [31].

Перевагою лабораторного визначення МНУП/N-МНУП з метою оцінки динаміки лівошлуночкової функції у процесі лікування пацієнтів з ХСН є значно краща відтворюваність результатів вимірювання порівняно з результатами ехокардіографічного дослідження.

### 2.3.2. Гематологічні та біохімічні аналізи

Рекомендованими стандартними (обов'язковими) лабораторними дослідженнями при ХСН є: 1) загальний аналіз крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів, гематокрит); 2) загальний аналіз сечі; 3) біохімічний аналіз крові, а саме електроліти ( $K^+$ ,  $Na^+$ ) плазми, креатинін плазми, печінкові ферменти та білірубін, глюкоза.

Визначення наявності анемії має клінічне значення з кількох причин. По-перше, добре відомо, що корекція анемії, як чинника, що обтяжує симптоматику ХСН, сприяє поліпшенню клініко-функціонального стану хворих. По-друге, анемія асоційована з гіршим прогнозом виживання таких пацієнтів, причому її вираженість прямо корелює із їх смертністю [32, 33]. Лікування рекомбінантним еритропоетином покращувало прогноз виживання таких пацієнтів [34]. По-третє, анемія може свідчити про наявність клінічно актуальної супутньої патології, яка потребує відповідного лікування.

Підвищення гематокриту може свідчити про наявність поліцитемії при легеневому генезі задишки, а з іншого боку – своєчасно сигналізувати про згущення крові на фоні занадто інтенсивної діуретичної терапії. Лімфоцитопенія є незалежним предиктором поганого виживання при ХСН [35, 36].

Загальний аналіз сечі, окрім виявлення можливо-го супутнього захворювання нирок, дозволяє визначити наявність та рівень протеїнурії, яка може бути однією з ознак кінцевого етапу ХСН («застійна нирка»).

Контроль електролітів крові є важливою складовою оцінки клінічного стану хворого та моніторингу безпечності здійснюваного лікування.

**Гіпокаліємія**, з одного боку, є одним з можливих проявів вторинного гіперальдостеронізму, властивого декомпенсованій ХСН, а з іншого — може виникати під час активної терапії петльовими та/або тіазидними діуретиками. Гіпокаліємія підвищує ризик фатальних шлуночкових аритмій, а отже, має своєчасно коригуватися збільшенням доз калійзберігаючих діуретиків та, при необхідності, інфузією глюкозо-інсуліно-калієвої суміші. Тому при стаціонарному лікуванні декомпенсованої ХСН потреба у контролі рівня  $K^+$  плазми є регулярною (у певних клінічних ситуаціях — щодобово).

**Гіперкаліємія** ( $K^+$  плазми більше 5,5 ммоль/л) може виникати при ХСН у двох основних випадках. По-перше, у хворих з тяжкою ХСН її поява, незважаючи на активне лікування петльовими діуретиками, часто є ознакою переходу ХСН у термінальну фазу із прогресивним погіршенням ниркової функції внаслідок критичного зниження серцевого викиду (в цій ситуації характерним є поєднання гіперкаліємії з підвищенням креатиніну плазми). По-друге, вона може бути наслідком надлишкової корекції гіпокаліємії (застосування калійзберігаючих діуретиків, інфузій глюкозо-калієвої суміші). Нарешті, гіперкаліємія може бути наслідком побічної дії ІАПФ, АРА<sub>II</sub> та антагоністів альдостерону, особливо при їх поєднанні. Виражена гіперкаліємія характеризується підвищеним ризиком виникнення блокад та брадисистолічних порушень ритму, аж до асистолії.

**Гіпонатріємія** у хворих з ХСН може бути наслідком двох відмінних одна від іншої клінічних ситуацій. У першій з них зниження концентрації  $Na^+$  у плазмі є відображенням значно вираженого гіперволемічного стану (часто при анасарці), а отже має відносний характер («гіпонатріємія розведення»). Гіпонатріємія такого походження, як правило, усувається при успішному подоланні набрякового синдрому. В іншому випадку гіпонатріємія може виникати у хворих з тяжкою ХСН на тлі тривалої інтенсивної (нерідко надмірної) терапії діуретиками, яка поєднується з критичною нестачею потрапляння хлориду натрію в організм. Чинниками останньої можуть бути повна безсольова дієта, анорексія, блювота (особ-

ливо якщо такі поєднуються між собою). Гіпонатріємія цього типу, як правило, супроводжується вираженою компенсаторною активацією відповідних нейрогормональних систем (РАС, аргінін-вазопресин) і розглядається як маркер поганого прогнозу виживання.

**Підвищення рівня креатиніну плазми** може свідчити про наявність як самостійного декомпенсованого захворювання нирок, так і про перехід ХСН у термінальну фазу (див. вище). Іншою причиною підвищення концентрації циркулюючого креатиніну може бути лікування ІАПФ та/або АРА (див. розділи 3.1.4., 3.1.9., ч. 2). Зростання рівня креатиніну спостерігають і при надмірній діуретичній терапії, яка призводить до зниження системного АД, загального об'єму циркулюючої рідини та, відповідно, гіпоперфузії нирок («преренальна азотемія»). Нарешті, підвищення рівня креатиніну може свідчити про порушення азотвільної функції нирок, спричинене тими чи іншими препаратами, що застосовують для лікування ускладнень ХСН та супутніх станів (прикладом може бути нефротоксична дія антибіотиків при лікуванні застійної пневмонії або інфаркт-пневмонії). Зростання рівня печінкових ферментів у плазмі (аланінамінотрансфераза, гамма-глутатіонтрансфераза), а також циркулюючого білірубину може бути маркером дисфункції печінки, спричиненої застійними явищами в ній. Успішне лікування декомпенсації кровообігу звичайно супроводжується їх зворотною динамікою.

Крім того, наявність та ступінь печінкової дисфункції, визначені за допомогою лабораторних тестів, мають братися до уваги при призначенні та моніторингу ефектів застосовуваних при ХСН препаратів, що мають виключно або переважно печінковий шлях виведення (карведилол, аміодарон, дігітоксин, деякі інші).

Окрім наведених вище, рекомендованих до стандартного застосування, показників, важливу додаткову інформацію при ХСН можуть надавати деякі інші лабораторні тести.

**Концентрацію сечової кислоти в крові** (окрім випадків супутньої подагри) доцільно визначати хворим з тяж-

кою ХСН з таких міркувань. По-перше, необхідно контролювати гіперурикемію, яка, як відомо, нерідко ускладнює тривале регулярне застосування значних доз петльових та/або тіазидних діуретиків. По-друге, інтенсивність утворення сечової кислоти є маркером вираженості системного окиснювального (вільно-радикального) стресу [37], а її високий рівень у крові є предиктором гіршого виживання хворих з ХСН [38]. Тому корисно визначати рівень сечової кислоти в динаміці, з урахуванням корекції здійснюваного медикаментозного лікування.

**Тиреотропний гормон.** Визначення його рівня в крові доцільне з метою виключення гіпер- або гіпотиреозу як причини або як обтяжуючого чинника СН, а також у випадках, коли є підозра на дисфункцію щитовидної залози на фоні тривалого прийому аміодарону.

**Кардіоспецифічні ферменти.** Мають визначатися у фазі раптового погіршення показників гемодинаміки з метою виключення ІМ.

**С-реактивний протеїн.** Визначення його рівня у крові може надати певну допомогу при виключенні запального генезу СН (дифузний міокардит).

**Міжнародне нормалізоване співвідношення.** Його визначення є міжнародним стандартом диспансерного спостереження за хворими з ХСН, що приймають непрямі антикоагулянти. Визначення протромбінового індексу є сурогатним підходом, який з певних об'єктивних причин дотепер практикується у країнах СНД.

## Література

1. *Рашмер Р.* Динамика сердечно-сосудистой системы. — М.: Медицина, 1981. — 600 с.
2. *Carbajal E.V., Deedwania P.C.* Congestive heart failure // *Current Diagnosis and Treatment in Cardiology* / Ed. M.H. Crawford. — Lange Medical Books (Mc Graw-Hill), 2003. — P. 217-249.
3. *Tavazzi L.* Oscillatory respiratory patterns are common and clinically relevant in chronic heart failure // *Eur. Cardiology J.* — 2000. — Vol. 5. — P. 37.
4. *Clark A., Pool-Wilson P., Coats A.* Exercise limitation in chronic heart failure: central role of periphery // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 28. — P. 1092-1102.

5. *Opasich C., Ambrosino N., Felicetti G. et al.* Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 1191-1200.
6. *Sharma B., Anker S.D.* From tissue wasting to cachexia: changes in peripheral blood flow and skeletal musculature // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 4 (Suppl. D). — P. 12-17.
7. *Schaufelberger M., Eriksson B.O., Lonn J. et al.* Skeletal muscle characteristics, muscle strength and thigh muscle area in patients before and after cardiac transplantation // *Eur. J. Heart Failure.* — 2001. — Vol. 3. — P. 59-67.
8. *Braunwald E., Grossman W.* Clinical aspects of heart failure // *Heart Disease: a Text-book of Cardiac Medicine* / Ed. E. Braunwald. — 4<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: Saunders; 1991.
9. *Anker S.D., Sharma B.* The syndrome of cardiac cachexia // *Intern. J. Cardiology.* — 2002. — Vol. 85. — P. 51-66.
10. *Berry C., Clark A.L.* Catabolism in chronic heart failure // *Eur. Heart L.* — 2000. — Vol. 21. — P. 521-532.
11. *Young J.B., Farmer J.* The diagnostic evaluation of patients with Heart Failure // *Congestive Heart Failure. Pathophysiology, Diagnosis and Comprehensive Approach to Management* / Eds. J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg. — N.Y.: Springer — Verlag, 1994. — P. 597-621.
12. *Амосова Е.Н.* Клиническая кардиология — К.: Здоров'я, 1998. — Т. I. — 704 с.
13. *Bedford D.E., Lovibond J.J.* Hydrothorax in heart failure. — *Brit Heart J.* — 1941. — Vol. 3. — P. 93-111.
14. *Likoff M.L., Chandler S.L., Kay H.R.* Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiology.* — 1987. — Vol. 59. — P. 634-638.
15. *Campana C., Gavazzi A., Bezzini C. et al.* Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation // *J. Heart Lung Transpl.* — 1993. — Vol. 12. — P. 756-765.
16. *Greenberg B.H., Hermann D.D.* Contemporary Diagnosis and Management of Heart Failure // *Div. AMM Co, Newton, Pennsylvania, 2003.* — 312 p.
17. *Anker S.D., Ponikowski P., Varney S. et al.* Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1050-1053.
18. *Harlan W.R., Oberman A., Grimm R., Rosati P.A.* Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: criteria // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 86. — P. 133-138.
19. *Cleland J.G.F., Cohen-Solal A., Cosin Aguilar J. et al.* Management of heart failure in primary care (the IMPRO-



EMENT of Heart Failure Programme): an international survey // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 1631-1641.

20. *Willenheimer R.B., Israelson B.A., Cline C.M., Erhardt L.R.* Simplified echocardiography in the diagnosis of heart failure // *Scand. Cardiovasc. J.* — 1997. — Vol. 31. — P. 9-16.

21. How to diagnose diastolic heart failure // *Eur. Study Group on Diastolic Heart Failure // Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — P. 990-1003.

22. *Rihal C.S., Davis K.B., Kennedy J.W., Gersh B.J.* The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function // *Amer. J. Cardiology*. — 1995. — Vol. 75. — P. 220-223.

23. *Badgett R.G., Lucey C.-R., Mulrow C.D.* Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults // *JAMA*. — 1997. — Vol. 277. — P. 1712-1719.

24. *Van den Broek S.A., van Veldhuisen D.J., De Graeff P.A.* et al. Comparison between New-York Heart Association Classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either is haemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiology*. — 1992. — Vol. 70. — P. 359-363.

25. *Roul G., Moulichon M.E. Barreiss P.* et al. Exercise peak  $VO_2$  determination in chronic heart failure: is it still of value? // *Eur. Heart J.* — 1994. — Vol. 15. — P. 495-502.

26. *Lipkin D.P. Scriven A.J. Crake T., Poole-Wilson P.A.* Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure // *Brit. Med. J.* — 1986. — Vol. 292. — P. 653.

27. *Rostagno C., Galanti G., Comeglio M.* et al. Comparison of different methods of functional evaluation patients with heart failure // *Eur. J. Heart Failure*. — 2000. — Vol. 2. — P. 273-280.

28. *Geleijnse P.M., Fioretti P.M., Roelandt J.R.* Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 1997. — Vol. 30. — P. 525-606.

28а. *Лутай М.И. Немчина Е.А., Цыж А.В.* Стресс-эхокардиография, ее значение в диагностике ишемической болезни сердца и определении жизнеспособности миокарда // *Укр. кардіол. журн.* — 2004. — № 2. — С. 90-102.

29. *Cowie M.R., Jourdain P., Maisel A.* et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1710-1718.

30. *Lainchbury J.G., Campbell E., Frampton C.M.* et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 2003. — Vol. 42. — P. 728-735.

31. *Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.* et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1735-1743.

32. *Horwitz T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A.* et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and significant increase in mortality in patients with advanced heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 2002. — Vol. 39. — P. 1780-1786.

33. *Kosiborod M., Smith G.L., Radford M.J.* et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure // *Amer. J. Med.* — 2003. — Vol. 114. — P. 112-119.

34. *Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C.* et al. The effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 294-299.

35. *Cooper H., Derec V.* White Blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (SOLVD) // *Amer. J. Cardiology*. — 1999. — Vol. 84. — P. 252-256.

36. *Воронков Л.Г., Яновский Г.В., Устименко Е.В., Семенов О.И.* Предикторы 5-летней выживаемости и ее индивидуальное прогнозирование у больных с клинически манифестированной хронической сердечной недостаточностью // *Укр. мед. часопис*. — 2003. — № 6. — С. 106-109.

37. *Waring W.S., Maxwell S.R., Webb D.J.* Uric acid concentrations and the mechanisms of cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 1888-1889.

38. *Bettencourt P., Ferreira A., Dias P.* et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure // *J. Card. Failure*. — 2000. — Vol. 6. — P. 306-313.

### 3. КЛІНІЧНІ ТЕРМІНИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ТА ЇХ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ ЗМІСТ

#### 3.1. Ліво- та правосерцева недостатність, Лівошлуночкова, лівопередсердна, правошлуночкова та бівентрикулярна недостатність

Про лівосерцеву (або «лівобічну») СН йдеться у випадках, коли внаслідок насосної неспроможності серця, яка виникає на рівні його лівих відділів, спостерігаються симптоми та ознаки легенево-венозного застою (гіперволемія малого кола кровообігу). У більшості випадків лівосерцева СН за своїм механізмом — **лівошлуночкова**, оскільки є наслідком хронічної або гострої декомпенсації ЛШ (при ІХС, гіпертензивному серці, мітральній та аортальній регургітаціях). Про **лівопередсердну** недостатність йдеться у випадках мітрального стенозу, рідко — лівопередсердної міксоми.

При тривало існуючій поступово прогресуючій лівосерцевій недостатності створюються умови для виникнення супутньої насосної недостатності правих відділів серця. До таких чинників належать: а) ремоделювання та енергетична недостатність міжшлуночкової перегородки, як спільного для обох шлуночків анатомічного утворення; б) хронічне підвищення тиску наповнення ПШ, зумовлене ділатациєю ЛШ; в) збільшення навантаження на ПШ унаслідок підвищення системного тиску в легеневій артерії за рахунок спазму її артеріол (рефлекторний захисний механізм, спрямований на обмеження кровотоку у легенях з метою зниження легенево-

венозного тиску). При появі у таких хворих ознак насосної неспроможності ПШ у вигляді застійних явищ у великому колі кровообігу йдеться про приєднання до недостатності лівих відділів серця і **правошлуночкової недостатності**, яка за механізмом свого виникнення має вторинний характер. У подібному випадку нерідко застосовують термін «**бівентрикулярна**» або тотальна СН. Разом з тим, бівентрикулярна СН може виникати на початку захворювання — коли виражене ураження міокарда обох шлуночків виникає одночасно (у більшості випадків ДКМП, при дифузному міокардиті).

**Ізольована правосерцева недостатність** є наслідком вичерпання резервів компенсації або механічного утруднення наповнення ПШ, наприклад, при констриктивному перикардиті. Ізольовану правошлуночкову недостатність спостерігають при декомпенсованому легенево-серці, стенозі вустя легеневої артерії, тромбоемболії легеневої артерії. Недостатність кровообігу у його великому колі можна характеризувати як **правопередсердну** у поодиноких випадках ізольованого трикуспідального стенозу, правопередсердної міксоми та аномалії Ебштейна.

#### 3.2. Гостра та хронічна серцева недостатність

У клінічній практиці під гострою СН звичайно розуміють швидке виникнення істотних ознак насосної недостатності серця, найчастіше його лівих відділів (див. розділ 4, ч. 2). В останньому випадку спостерігають значно виражені задишку та об'єктивні ознаки застійних явищ у легенях, які мають тенденцію до наростання та трансформації в альвеолярний набряк легенів. Найчастішою причиною **гострої лівошлуночкової недостатності** є гострий ІМ— (зі значним об'ємом ураження, або/та гострою мітральною недостатністю внаслідок розриву папілярного м'яза), іншими причинами — гіпертензивний криз, виражені тахі- та брадиаритмії, неконтрольовані інфузії значної кількості рідини у хворих з хронічною «лівосерцевою» СН. Виникнення

набряку легенів як крайнього ступеня гострої **ліво-передсердної недостатності** характерне для критичного мітрального стенозу.

Швидке зниження насосної функції серця може супроводжуватися розвитком **кардіогенного шоку** з типовими для нього гіпотензією, олігурією та ознаками гіперперфузії периферичних тканин. Як форма гострої СН кардіогенний шок характерний, головним чином, для ІМ. Окрім критичної насосної неспроможності ЛШ, при ІМ кардіогенний шок виникає у випадках повільного розвитку тампонади серця при невеликому розриві серцевого м'язу. Кардіогенний шок може спостерігатися і у випадках стійкої рефрактерної до лікування шлуночкової тахікардії.

Кардіогенним шоком маніфестується також **гостра правшлуночкова недостатність** при масивній тромбоемболії легеневої артерії.

### 3.3. Систолічна та діастолічна серцева недостатність

У більшості випадків клінічні прояви СН зумовлені зниженням систолічної здатності ЛШ, показником чого є істотне (менше за 40–45 %) зменшення його ФВ. Натомість, зниження ударного об'єму серця може бути спричинене і неадекватним наповненням одного чи обох шлуночків унаслідок порушень процесів їх активного розслаблення або/та пасивного розтягнення, скорочення діастоли, а також механічних перешкод (табл. 5). При цьому скорочувальна здатність шлуночків суттєво не порушується, про що свідчить нормальна величина їх ФВ [1, 2].

Об'єктивізувати наявність та особливості діастолічної дисфункції серця можна за допомогою доплерехокардіографічного дослідження трансмітрального кровотоку та потоку крові по легеневиц венах (див. розділ 2.2.1., ч. 1).

Систолічна і діастолічна недостатність ЛШ не є поняттями, тотожними відповідно систолічної чи діастолічної його дисфункції, оскільки кожна з останніх може за допомогою інструментальних методів

Таблиця 5. Чинники та механізми діастолічної серцевої недостатності

Причини діастолічної СН	Патофізіологічні чинники діастолічної СН	Механізми діастолічної дисфункції
ІХС	Ішемія Репаративний (післяінфарктний) фіброз	Уповільнення активної релаксації ЛШ Уповільнення пасивного розслаблення ЛШ
Артеріальна гіпертензія Гіпертрофічна кардіоміопатія Аортальний стеноз	Гіпертрофія ЛШ, фіброз	Уповільнення активної релаксації ЛШ Уповільнення пасивного розслаблення ЛШ
Рестриктивні ураження міокарда (амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз, фіброеластоз)	Зниження пасивно-еластичних властивостей міокарда	Уповільнення пасивного розслаблення шлуночків
Мітральний стеноз	Механічна перешкода наповненню ЛШ	Зменшення надходження крові в ЛШ
Констриктивний перикардит	Механічна перешкода наповненню ПШ	Різде зменшення діастолічного об'єму ПШ та ЛШ
Тахісистоії	Скорочення діастоли	Зменшення кінцево-діастолічного об'єму ПШ та ЛШ

виявлятися і у пацієнтів без клінічних ознак СН. У таких випадках йдеться про той або інший тип **доклінічної (безсимптомної) дисфункції ЛШ**.

У багатьох хворих на ІХС та АГ з клінічними проявами СН за допомогою інструментального дослідження виявляють поєднання ознак діастолічної дисфункції ЛШ з субнормальними величинами його ФВ (у межах 40–50 %). У такій ситуації з патофізіологічної точки зору можна говорити про «змішаний» тип СН [3], однак поки що цей термін не набув статусу клінічного.

Таблиця 6. Клінічні та рентгенологічні критерії розмежування систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка

Клінічні та рентгенологічні дані	Систолічна дисфункція ЛШ	Діастолічна дисфункція ЛШ
Основні причини СН	1. Первинне ураження міокарда (розповсюджений ІМ, ДКМП, дифузний міокардит) 2. Кінцева стадія гіпертензивного серця Декомпенсовані клапанні вади	1. Гіпертрофія та порушення ЛШ при гіпертензивному серці, ГКМП, аортальному стенозі 2. Рестриктивні ураження міокарда
Перкусія	Кардіомегалія	Розширення меж тупості серця відсутнє або помірне
Аускультация	Тони приглушені, нерідко ІІІ протодіастолічний тон	Тони частіше звичайної звучності, нерідко ІІІ пресистолічний тон
Рентгенографія	Кардіоторакальний індекс більше 50 %	Кардіоторакальний індекс менше 50 %

Таблиця 7. Ехокардіографічні критерії розмежування систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка

Показники ультразвукового дослідження серця	Систолічна дисфункція ЛШ	Діастолічна дисфункція ЛШ
ФВ ЛШ	Менше 40–45%	Більше 45–50% (при ГКМП – часто збільшена)
Дилатація ЛЖ	Наявна	Відсутня
Дилатація ЛП	Характерна	Характерна
Відношення ЛП/КДР	Менше 0,65	Більше за 0,75
Товщина стінок ЛШ у діастолу	Нормальна або зменшена	Потовщення (окрім рестриктивних уражень міокарда)
Тип наповнення ЛШ за даними доплерівського дослідження трансмітрального кровотоку	Рестриктивний	Гіпертрофічний або псевдонормальний (рестриктивний – при рестриктивних ураженнях міокарда)

Диференційно-діагностичні критерії розмежування переважно систолічної та переважно діастолічної дисфункції ЛШ представлені в табл. 6 та 7.

### 3.4. Хронічна серцева недостатність із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка

Це поняття є ширшим, ніж діастолічна СН, оскільки об'єднує всі випадки клінічно маніфестованої ХСН з ФВ ЛШ більше 40–45 %. Окрім описаних вище випадків «чистої» діастолічної СН, сюди можна віднести: а) згаданий вище «змішаний» тип СН, б) правосерцеву СН при хронічному легеневому серці, в) СН, що може виникати при виражених брадисистолічних порушеннях ритму (неможливість забезпечення адекватного ХОС при навантаженні). Деякі автори поширюють зазначений термін і на СН при мітральній недостатності, спираючись на нормальну величину ФВ ЛШ при цій ваді. Втім, це вбачається недостатньо коректним, оскільки в такій гемодинамічній ситуації ФВ свідчить лише про здатність волокон міокарда ЛШ до систолічного скорочення, а не про саму систолічну здатність ЛШ, яка знижується внаслідок повернення істотного об'єму крові в ліве передсердя під час систоли.

У більшості відповідних досліджень ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ виявляють у 22–50 % усіх випадків цього синдрому [4–6].

### 3.5. Хронічна серцева недостатність з підвищеним серцевим викидом

Більше ніж у 95 % випадків ХСН невідповідність серцевого викиду, або ХОС, метаболічним потребам тканин виникає внаслідок зниження останнього. Втім, при деяких клінічних станах, що характеризуються гіперкінетичним типом кровообігу, вищезгадана неадекватність і, відповідно, клінічні ознаки СН можуть з'являтися за умов характерного для цієї ситуації підвищення ХОС. До таких станів



належать тиреотоксикоз, тяжка анемія, хвороба Педжета, артеріовенозні фістули, сепсис.

До патогенетичних чинників розвитку цієї форми СН відносять хронічне перевантаження серця об'ємом, хронічну симпатоадреналову активацію, вторинну метаболічну кардіопатію, спричинену основним захворюванням (тиреотоксикозом, анемією, септицемією). Серцевий індекс у таких хворих звичайно помірно підвищений (більше  $4 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ ) але нижчий за той, який спостерігали до появи СН [7, 8].

На відміну від хворих на ХСН зі зниженим серцевим викидом, для яких характерні ознаки периферичної вазоконстрикції (прохолодні та бліді кінцівки), знижений АТ компенсаторне збільшення артеріовенозної різниці за киснем, у пацієнтів з ХСН із підвищеним ХОС відзначають периферичну вазодилатацію (теплу і нерідко гіперемійовану шкіру), підвищений пульсовий тиск, нормальну або знижену артеріовенозну кисневу різницю.

Стандарти терапії цієї форми СН не розроблені, оскільки вирішальне значення має етіотропне лікування таких хворих.

### 3.6. Застійна серцева недостатність. Декомпенсована та стабільна серцева недостатність

Термін «застійна серцева недостатність» є синонімом клінічно вираженої СН з об'єктивними ознаками затримки рідини в організмі. Його використовували переважно в західній літературі — довгий час переважно як поняття, еквівалентне ХСН. Останніми роками у цьому значенні його застосовують значно рідше, оскільки завдяки прогресу в галузі фармакотерапії ХСН (широке застосування нейрогуморальних антагоністів) та в організації системи амбулаторної допомоги в західних країнах зростає кількість пацієнтів, підтримуваних упродовж тривалого часу в суволемічному стані. Для характеристики стану таких пацієнтів все частіше використовують поняття «стабільна ХСН» або «гемодинамічно стабільна ХСН» [9]. Щодо хворих з явними ознаками затримки рідини, які є кандидатами на

стаціонарне лікування, у міжнародній літературі тепер часто застосовують термін «декомпенсована ХСН» [10].

### 3.7. Недостатність кровообігу. Хронічна недостатність кровообігу

Значені терміни, які є синонімічними відповідно до СН та ХСН і використовувалися впродовж багатьох років у СРСР, тепер мають лише історичне значення. Можна припустити, що у світлі сучасних уявлень щодо значимості системних периферичних та метаболічних порушень у прогресуванні клінічно маніфестованої ХСН термін «хронічна недостатність кровообігу» є більш доречним з патофізіологічної точки зору. Втім, з огляду на глобальні інтеграційні процеси, перехід на сучасну міжнародну термінологію вбачається оптимальним.

#### Література

1. Grossman W. Defining diastolic dysfunction // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 2020-2021.
2. Angeja B., Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 659-663.
3. Gaash W.H. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction // JAMA. — 1994. — Vol. 271. — P. 1276-1280.
4. Thomas M.D., Fox K.F., Coats A.J.S., Sytton G.C. The epidemiological enigma of heart failure with preserved systolic function // Eur. J. Heart Failure. — 2004. — Vol. 6. — P. 125-136.
5. Me Alister F.A., Teo K.K., Taher M. et al. Insights in to the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure // Amer. Heart J. — 1999. — Vol. 138. — P. 87-94.
6. Aronow W.S., Ahn C. Incidence of heart failure in 2737 older persons with and without diabetes mellitus // Chest. — 1999. — Vol. 115. — P. 867-868.
7. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. — СПб, 1997. — 320 с.

8. Carbajal E.V., Deedwania P.C. Congestive heart failure // Current Diagnosis and Treatment in Cardiology / Ed. M.H. Crawford. — N.Y.: Me Graw — Hill Companies, 2003. — 627 p.

9. Bettencourt P. et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure // J. Card. Failure. — 2000. — Vol. 6. — P. 306-313.

10. Greenberg B., Borghi C., Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role of the calcium sensitiser, levosimendan? // Eur. J. Heart Failure. — 2003. — Vol. 5. — P. 13-21.

#### 4. ОСТАТОЧНИЙ ДІАГНОЗ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ЧИННА КЛАСИФІКАЦІЯ ХСН

Діагноз СН базується на 2 глобальних критеріях: 1) наявності тих чи інших суб'єктивних та об'єктивних симптомів СН; 2) об'єктивізації за допомогою інструментальних методів структурних змін серця та його дисфункції (систоличної або діастолічної) у стані спокою. Останній момент має принциповий характер, оскільки повинен виключити випадки транзитного погіршення функції серця під час фізичного навантаження внаслідок інших причин. Прикладом може бути минаюче зниження ФВ ЛШ на висоті навантажувальної проби, спричинене індукованою ішемією міокарда у хворих з істотним ураженням вінцевих артерій.

Додатковим критерієм є позитивна клінічна відповідь на лікування СН. Його роль полягає у тому, що в ургентних випадках він може тимчасово замінити другий з зазначених двох головних діагностичних критеріїв. Утім, для встановлення остаточного діагнозу СН інструментальна об'єктивізація дисфункції серця лишається обов'язковою.

Послідовність діагностичних дій лікаря, після виявлення ним клінічних симптомів, що можуть свідчити про наявність ХСН, наведена на рис. 9.

**Диференційна** діагностика СН має на увазі а) виключення інших патологічних станів, що можуть проявлятися подібними суб'єктивними симптомами (див. табл. 2), б) виключення наявності ХСН з подальшим встановленням альтернативного діагнозу. Особливого значення диференційна діагностика СН набуває в ургентних ситуаціях (зазвичай при гострому



Рис. 9. Алгоритм діагностики та диференційної діагностики хронічної серцевої недостатності.

напад задишки), коли її точність та оперативність мають вирішальне значення для хворого. Окрім загальновідомих диференційно-діагностичних ознак (табл. 8 як приклад), виключенню ХСН або констатації її високої ймовірності сприяє експрес-визначення циркулюючого МНУП або N-термінального МНУП. Так, у багатоцентровому дослідженні BNP (2002) прогностична значущість підвищеного рівня N-кінцевого МНУП (більше 150 пкг/мл) щодо наявності ХСН становила 83 %, а прогностична значущість нормального його рівня (менше 150 пкг/мл) щодо відсутності ХСН – 85 % [1].

Таблиця 8. Диференційна діагностика серцевої астми (інтерстиціального набряку легенів)

Дані	Серцева астма	Бронхіальна астма	Тромбоемболія легеневої артерії
Анамнестичні	Захворювання серця (ІХС, вади), АГ, СН	Бронхіальна астма; алергічні реакції	Тромбофлебіт, тривала іммобілізація; оперативне втручання; ФП
Фізикальний вигляд	Блідість; холодний піт; холодний акроціаноз	Помірний теплий ціаноз	Теплий ціаноз верхньої частини тулуба (можливий)
Положення	Сидячи, зі спущеними ногами	Сидячи або стоячи з упором на руки	Сидячи або лежачи
Задишка	Інспіраторна, інколи змішана	Експіраторна	Інспіраторна або змішана
Аускультация	Вологі хрипи	Жорстке дихання з подовженим видихом; сухі свистячі хрипи	Акцент ІІ тону над легеневою артерією
Харкотиння	Багато, пінисте	Погано відходить, склоподібне	Мало, інколи з кров'ю
Артеріальний тиск	Частіше підвищений	Часто підвищений	Частіше нормальний або знижений
ЕКГ	Часто ознаки гіпертрофії ЛШ та його переважання; <i>Pmitrale</i>	Часто <i>Ppulmonale</i>	Можлива поява у динаміці право-грамми, синдрому «Q <sub>III-S<sub>1</sub>»», <i>Ppulmonale</i></sub>
Рентгенографія легенів	Посилений рисунок; знижена пневматизація; лінії Керлі	Дифузне підвищення пневматизації	Частіше збліднення рисунку; можлива наявність клиноподібної тіні
Ехокардіографія	Дилатація та зниження ФВ ЛШ; дилатація лівого передсердя	Частіше візуалізація утруднена; часто дилатація ПШ	Можлива дилатація ПШ

Слід пам'ятати про можливість поєднання СН з будь-яким із захворювань, що супроводжується тими чи іншими спільними з нею ознаками (наприклад, набряковий синдром — при супутньому захворюванні нирок; тахікардія та задишка при навантаженні — у випадку анемії). У подібних випадках правильна оцінка істинної тяжкості ХСН та ефективності її лікування базується на клінічному досвіді лікаря та обов'язковому застосуванні об'єктивних інструментальних і лабораторних методів, у тому числі при динамічному спостереженні за хворим.

### **Класифікація хронічної серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів\***

#### **Основні терміни**

- Клінічна стадія СН
- Варіант СН
- ФК

Коди за МКХ-10: I50, I50.0

#### **Клінічні стадії СН: I; IIА; IIБ; III**

СН I, СН IIА, СН IIБ та СН III відповідають I, IIА, IIБ та III стадіям ХНК відповідно за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка.

#### **Варіанти серцевої недостатності**

- Із систолічною дисфункцією ЛШ: фракція викиду ЛШ — 40% і менше.
- Із збереженою систолічною функцією ЛШ: фракція викиду ЛШ — більше 40%.

**Функціональні класи кардіологічних пацієнтів за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА)**

**ФК I** — пацієнти із захворюванням серця, в яких виконання звичайних фізичних навантажень не спричинює задишки, втоми чи серцебиття.

**ФК II** — пацієнти із захворюванням серця та помірним обмеженням фізичної активності. Задишка, втома, серцебиття спостерігаються при виконанні звичайних фізичних навантажень.

\* Класифікація хронічної серцевої недостатності. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності. — К.: Четверта хвиля, 2002. — 20 с.

**ФК III** — пацієнти із захворюванням серця та вираженим обмеженням фізичної активності. У стані спокою скарги відсутні, але навіть при незначних фізичних навантаженнях виникають задишка, втома, серцебиття.

**ФК IV** — пацієнти із захворюванням серця, в яких будь-який рівень фізичної активності спричинює зазначені вище суб'єктивні симптоми. Останні виникають і в стані спокою.

#### **Примітки**

Стадія СН відображає етап клінічної еволюції даного синдрому, в той час як ФК пацієнта є динамічною характеристикою, що може змінюватися під впливом лікування (додаток 1).

#### **Додаток 1. Орієнтовна відповідність клінічних стадій СН ФК**

Стадія СН	ФК
I	II ФК (на фоні адекватного лікування — I ФК)
IIА	III ФК (на фоні адекватного лікування — II ФК, інколи — I ФК)
IIБ	IV ФК (на фоні адекватного лікування — III ФК, інколи — II ФК)
III	IV ФК (іноді на фоні адекватного лікування — III ФК)

Визначення варіантів СН (із систолічною дисфункцією або зі збереженою систолічною функцією ЛШ) можливе лише за наявності відповідних даних ехокардіографічного дослідження.

ФК встановлюється за клінічними критеріями і в разі необхідності може бути підтверджений даними інструментального дослідження (додаток 2).

#### **Додаток 2. Об'єктивні (інструментальні) критерії ФК**

ФК	Максимальне споживання кисню за даними СЕМ*, мл/кг за 1 хв	Порогова потужність фізичного навантаження за даними ВЕМ, Вт
I ФК	Чоловіки — 21–30 Жінки — 19–26	Чоловіки — 101–150 Жінки — 86–125
II ФК	Чоловіки — 15–20 Жінки — 15–18	Чоловіки — 51–100 Жінки — 51–85
III ФК	8–14	15–50
IV ФК	<9	ВЕМ протипоказана

**Примітка.** \* Спіроергометрія.

Додаток 3. Приклади формулювання клінічного діагнозу

Діагноз	
попередній або клінічний (до лікування)	заключний (після лікування)
ІХС: постінфарктний кардіосклероз, хронічна аневризма передньопергородкового відділу ЛШ. СН ІА стадії з систолічною дисфункцією ЛШ, ІІІ ФК	Такий самий, ІІ ФК
Дилатаційна кардіоміопатія, постійна форма фібриляції передсердь. СН ІІБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, ІV ФК	Такий самий, ІІІ ФК
ІХС: стабільна стенокардія напруження, ІІ ФК, постінфарктний кардіосклероз, СН І стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ*	Такий самий
Гіпертонічна хвороба ІІІ стадії, гіпертензивне серце. СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІІ ФК	Такий самий, ІІ ФК
Гіпертрофічна кардіоміопатія, обструктивна форма, СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІІ ФК	Такий самий, ІІ ФК
Ревматизм, активність І ступеня, ревмокардит, комбінована аортальна вада з перевагою недостатності, СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІІ ФК	Такий самий, ІІІ ФК
Ревматизм, активність І ступеня, ревмокардит, мітральний стеноз, трикуспідальна недостатність, СН ІІБ стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІV ФК	Такий самий, ІІІ ФК
Гіпертонічна хвороба ІІІ стадії, ІХС: постінфарктний кардіосклероз, постійна форма фібриляції передсердь, СН ІІБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, ІV ФК	Такий самий, ІІІ ФК

\* У випадку, коли у хворого наявна стабільна стенокардія напруження, в діагнозі вказують тільки функціональний клас останньої, а ФК ХСН не наводять.

### Коментар

Чинна вітчизняна класифікація ХСН передбачає застосування трьох основних термінів, кожний з яких несе самостійний клінічний зміст.

Критерії клінічних стадій СН (СН<sub>I</sub>, СН<sub>IIA</sub>, СН<sub>IIB</sub> та СН<sub>III</sub>) загальновідомі, оскільки відповідають таким для І, ІІ А, ІІ Б та ІІІ стадій недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска–В.Х. Василенка [3]. При прийнятті чинної класифікації ІV Національним Конгресом кардіологів України у 2000 р. було констатовано, що на сьогодні немає підстав відмовлятися від формулювання стадій ХСН, оскільки воно відповідає вітчизняній клінічній традиції

та адекватно регламентує прийняття рішень при проведеному медико-соціальному експертизі. Одночасно термін «недостатність кровообігу» замінений на термін «серцева недостатність», який у нинішній час є загальноприйнятим у світі.

Термін «функціональний клас пацієнта» є новим для вітчизняної практики офіційним терміном, який свідчить про здатність хворого виконувати побутові фізичні навантаження. Для визначення у хворих ФК від І до ІV у чинній класифікації використані критерії Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA), верифіковані за допомогою методики визначення максимального споживання кисню (VO<sub>2</sub>max).

Може виникнути питання: наскільки необхідно характеризувати стан хворого за допомогою ФК, якщо класифікацією передбачений поділ ХСН на стадії, які, без сумніву, більш глибоко відображають клінічний стан пацієнтів? Насправді тут не існує жодного протиріччя, оскільки вищезгадані характеристики наповнені різною суттю. Стадію ХСН варто розглядати у контексті клінічної еволюції цього синдрому – як її черговий етап з притаманним йому спектром регуляторних зсувів, адаптивних можливостей та структурно-функціональних змін органів (тканин)-мішеней серця, судин, нирок, печінки, скелетних м'язів. У той же час ФК пацієнта з ХСН може динамічно змінюватися: або погіршуватися (зростати) під впливом різних патогенетичних факторів (наприклад, при появі персистуючої тахіаритмії), або покращуватися (зменшуватися) під впливом відповідного лікування. Наведемо такий приклад. У пацієнта з циркуляторними змінами, що відповідають СН ІІ Б стадії, в результаті активного гемодинамічного розвантаження за допомогою діуретиків, дигоксину та нітратів за тиждень досягли усунення набрякового синдрому, клінічних ознак гіперволеї легенів, зменшення розмірів печінки. При цьому переносність фізичного навантаження поліпшилася – констатовано перехід з ІV у ІІ–ІІІ ФК. Чи означає це, що у хворого також змінилася стадія ХСН з ІІ Б на ІІ А? Безперечно, ні, оскільки у такого пацієнта відміна або навіть неадекватне зниження дози діуретика протягом наступних



кількох днів можуть призвести до рецидиву тяжкого набрякового синдрому та погіршення толерантності до фізичного навантаження (повернення у ІV ФК). Говорити про зворотність клінічної стадії ХСН означає ігнорувати визначення ХСН як синдрому з прогресуючим перебігом. Зовсім іншою є ситуація, коли радикальний етіотропний коригуючий вплив (а саме хірургічне втручання) усуває саму причину ХСН (наприклад, протезування клапанів серця), оскільки в цьому випадку йдеться не про зворотну еволюцію стадій ХСН, а про ліквідацію умов для самого існування ХСН.

Взаємозв'язок між клінічними стадіями ХСН та ФК пацієнта наведено у додатку 1 (див. с. 75) чинної класифікації.

Вельми важливим у чинній класифікації є виділення варіантів СН із систолічною дисфункцією ЛШ (при ФВ ЛШ 40 % і менше) і без такої (ФВ ЛШ більше 40 %). Безперечно, таке розмежування є умовним, оскільки із суто патофізіологічних позицій про порушення систолічної функції ЛШ можна говорити в усіх випадках, коли величина його ФВ не досягає нижньої норми, тобто 50 %. Вибір клініцистами за умовну межу наявності/відсутності систолічної дисфункції ЛШ величини його ФВ 40 % можна пояснити тією обставиною, що прогноз виживання різко погіршується у хворих з ХСН з ФВ ЛШ саме нижче цієї межі. Так, за даними досліджень, проведених у нашій клініці, через 5 років від початку спостереження лишаються живими лише 1/3 хворих з ФВ ЛШ 40 % і менше та понад 70 % хворих з ФВ ЛШ більше 40 % [4]. При цьому виживання упродовж 5 та 10 років хворих на ІХС та ДКМП з ФВ 40 % і менше є однаково низьким, що збігається з даними інших авторів [5, 6].

Практичне значення застосування вищезгаданого критерію систолічної дисфункції ЛШ полягає, насамперед, у тому, що міжнародні стандарти фармакотерапії ХСН [7, 8] розроблені саме для категорії хворих з ФВ ЛШ менше 40–45 %, які характеризуються низьким рівнем виживання незалежно від нозологічної причини ХСН. Тому зазначення у діагнозі наявності клінічно значущої систолі-

чної дисфункції ЛШ є важливим з огляду на необхідність дотримання відповідних стандартів їх лікування.

## Література

1. Redefield M.M. The breathing Not Proper Trial: enough evidence to change heart failure guidelines? // J.Card. Failure. – 2002. – Vol. 8. – P. 120-123.
2. Класифікація хронічної серцевої недостатності. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності. – К.: Четверта хвиля, 2002. – 20 с.
3. Стражеско Н.Д. Избранные труды. Проблемы патофизиологии кровообращения. – Изд-во АН УССР. – 1955, 400 с.
4. Воронков Л.Г., Яновський Г.В., Устименко О.В., Семененко О.І. Виживання та його ехокардіографічні предиктори у хворих з клінічно маніфестованою хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 5. – С. 84-87.
5. Yusuf S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 293-302.
6. Gard R., Yusuf S. Epidemiology of congestive heart failure // Congestive Heart Failure – Pathophysiology and Treatment / Eds. D.B. Barnett, H. Pouler, G.S. Francic. – Marcel Dekker, 1993. – P. 9-25.
7. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology (American Heart Association Task Force on Practice Guidelines – 2001, by the ACC // AHA, Inc. 55 p.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W.Y. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen) // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.

## 5. УСКЛАДНЕННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ОЦІНКА ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

### 5.1. Аритмії

Шлуночкові ектопічні скорочення рееструють майже у всіх хворих із систолічною дисфункцією ЛШ, у тому числі приблизно у половини – безсимптомні «пробіжки» шлуночкової тахікардії [1]. Пацієнти із середньою кількістю ектопічних скорочень понад 10 за 1 год при добовому моніторингу ЕКГ мають підвищений ризик виникнення РСС, електрофізіологічні чинники якої наведені вище (розд. 1.5., ч. 1). Важливо пам'ятати, що через РСС помирає протягом року 15–20 % хворих з ФВ менше 30 % [2].

**Фібриляція передсердь (ФП).** За даними Фремінгемського епідеміологічного дослідження, ФП у хворих з клінічно маніфестованою ХСН зустрічається у 4 рази частіше, ніж у загальній популяції [3]. Як вище згадувалося, тахісистолічна форма ФП є одним з каузальних чинників виникнення СН. З іншого боку, поява ФП у пацієнта з уже існуючою СН є одним із чинників подальшої декомпенсації кровообігу та підвищеного ризику виникнення інсульту через мозкову тромбоемболію.

### 5.2. Тромбоемболічні ускладнення

Частота виявлення тромболічних ускладнень (ТУ), за даними різних досліджень, у хворих з ХСН становить 1,5–3,5 % на рік, причому перше місце се-

ред них посідає інсульт [4]. Згідно з базою даних дослідження VHeFT частота виявлення інсульту протягом року у таких пацієнтів становила 1,8 %, периферичних тромбоемболій (ТЕ) – 0,1 %, ТЕ легеневої артерії – 0,3 % [5]. Подібні результати отримані при ретроспективному аналізі бази даних досліджень SOLVD, SAVE та PROMISE [6, 7].

До чинників ТУ при СН належать:

- зниження об'ємної та лінійної швидкості системного кровотоку;
- дисфункція ендотелію з відповідною активацією тромбоцитарної ланки гемостазу;
- дисбаланс згортувальної/протизгортувальної систем крові у прокоагулянтний бік внаслідок нейрогуморальної та імунозапальної активації (ангіотензин II, прозапальні цитокіни);
- пристінкове тромбоутворення у порожнинах передсердь при постійній формі ФП та або у дилатованих порожнинах шлуночків;
- інколи занадто інтенсивна діуретична терапія, що спричиняє підвищення гематокриту;
- значне зниження фізичної активності (у хворих з тяжкою ХСН).

ФП є провідним чинником артеріальних ТЕ, серед яких 90 % мають мозкову локалізацію (інсульт). Значно менш вагомими факторами ризику виникнення ТУ при ХСН є низька ФВ ЛШ, низька ТФН, наявність рухливого тромбу у порожнині [8].

### 5.3. Пневмонія

Пневмонія є частим наслідком легеневого застою при тяжкій рефрактерній або неадекватно лікованій СН.

### 5.4. Недостатність азотвидільної функції нирок

Недостатність азотвидільної функції нирок характерна, в першу чергу, для термінальної ХСН. Утім, аналіз бази багатоцентрових досліджень свідчить про те, що кліренс креатиніну помірно знижується у 25–50 % хворих з клінічно маніфестованою ХСН, зро-

стаючи відповідно до тяжкості їх клінічного стану [9–11]. Причиною ниркової недостатності при ХСН є зменшення клубочкової фільтрації внаслідок зниження серцевого викиду та хронічної констрикції аферентних (прегломерулярних) артеріол нирок.

## 5.5. Печінкова недостатність

Печінкова (гепатоцелюлярна) недостатність виникає внаслідок хронічного венозного застою та (в частині випадків) значно виражених циротичних змін у печінці. Зниження рівня білірубину та/або печінкових ферментів може бути додатковим маркером гемодинамічного покращення у процесі лікування хворих із ХСН.

## 5.6. Серцева кахексія

Серцеву кахексію спостерігають у хворих з ХСН, як правило – у її термінальній фазі. Втрата маси тіла відбувається за рахунок скелетних м'язів, а також жирової та кісткової тканини. Основними чинниками зазначених змін є: порушення всмоктування поживних речовин у застійному кишечнику; зниження апетиту, у тому числі центрального генезу; гіподинамія; активація системи прозапальних цитокінів; апоптоз скелетних м'язів; зниження чутливості тканин до інсуліну та до гормону росту [12].

## 5.7. Предиктори індивідуального прогнозу виживання при ХСН

Орієнтовна оцінка прогнозу виживання хворого з ХСН є актуальною з двох причин. По-перше, це необхідність визначення індивідуальної тактики диспансеризації (інтенсивності нагляду) пацієнтів, що, як введено, сприяє покращенню якості їх життя та зменшенню потреби у повторних госпіталізаціях [13]. По-друге, це можливість визначити показання для застосування сучасних немедикаментозних/хірургічних методів лікування (ресинхронізуючої електрокардіостимуляції шлу-

ночків, імплантації кардіовертера-дефібрилятора, трансплантації серця).

Під предиктором (від англ. predict – передбачати) того чи іншого клінічного явища в сучасній медицині розуміють певний показник стану хворого, який дозволяє з достатнім ступенем ймовірності передбачати виникнення у нього у майбутньому за певний проміжок часу зазначеного явища (при ХСН – насамперед, летального кінця). Такі клінічні предиктори визначають на підставі клініко-інструментального дослідження та спостереження пацієнтів із застосуванням відповідних математичних методів (модель пропорційних ризиків Кокса, множинна регресія, побудова так званих актуарних кривих виживання у групах з різними значеннями показника, що вивчається та ін.).

У табл. 9 наведені предиктори низького виживання хворих з ХСН упродовж 1–5 років, визначені за даними клінічних та епідеміологічних досліджень.

Таблиця 9. Предиктори низького виживання хворих з клінічно маніфестованою ХСН\*

Найменування показників	Значення показника, асоційованого з найбільш високою смертністю
ФК за NYHA	IV
VO <sub>2</sub> max	< 11 мл·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup>
Дистанція 6-хвилинної ходьби	<300 м
ФВ ЛШ	<25–30 %
КДО ЛШ	>240–300 мл
Рестриктивний тип наповнення ЛШ (доплерехокардіографія)	E/A>2
Систолічний АТ	<100 мм рт. ст.
ЧСС	>100 за хв
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	–
Норадреналін плазми	>900 пг/мл
N-термінальний МНУП	>3000 пг/мл
Рівень креатиніну плазми вищий за норму	–
Рівень білірубину плазми вищий за норму	–
Гіпонатріємія	<130–135 ммоль/л
Гіперурікемія	–
Лімфоцитопенія	–
ФНП-α плазми	>8 пкг/мл
Індекс маси тіла нижчий за норму	–

Примітка. \* – за даними оглядових та оригінальних статей [16–26].

За нашими даними, предикторами поганого виживання хворих з ХСН упродовж 3 років є низькі значення показників варіабельності синусового ритму, а саме: SDANN менше 70 мс, TP менше 1000 мс<sup>2</sup>, VLF менше 450 мс<sup>2</sup>, LF менше 250 мс<sup>2</sup> [14].

Окремо виділяють предиктори РСС, до яких у хворих з СН належать: 1) високий (III–IV) ФК за НУНА; 2) низька ВРС; низька ФВ ЛШ; 3) значна дилатація ЛШ; 4) кількість шлуночкових ектопічних скорочень більше 10 за 1 год та/або наявність нестійкої ШТ при добовому моніторингу ЕКГ [15].

## Література

1. *Uretsky B.F., Sheahan R.J.* Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1997. – Vol. 30. – P. 1589-1597.

2. *Myeburg R.I., Kessler K.M., Kastellanos A.* Sudden cardiac death. Structure, function and time dependence of risk // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85 (Suppl. 1). – P. 2-10.

3. *Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., Agostino R.B.* et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *JAMA.* – 1994. – Vol. 271. – P. 840-844.

4. *Diet F., Erdmann E.* Thromboembolism in heart failure: who should be treated? // *Eur. J. Heart Failure.* – 2000. – Vol. 2. – P. 355-336.

5. *Dries D.L., Rosenberg Y.D., Waclawiw M.A.* et al. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with sinus rhythm: evidence of gender difference in the studies of left ventricular dysfunction trial // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1997. – Vol. 29. – P. 1074-1080.

6. *Falk R.H., Pollak A., Tandon P.K., Packer M.* The effect of warfarin on prevalence of stroke in patients with severe heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1993. – Vol. 21. – P. 218.

7. *Lohn E., Sutton M.J., Wun C.C.* et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 251-257.

8. *Воронков Л.Г., Ткач Н.А.* Тромбоэмболические осложнения у больных с сердечной недостаточностью // *Укр. кардіол. журн.* – 2002. – № 5. – С. 107-112.

9. *Dries D.L., Exner D., Domanski M.J.* et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2000. – Vol. 35. – P. 681-689.

10. *Al-Ahmad A., Rand W.M., Marjunath G.* et al. Reduced kidney function and anaemia at risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2001. – Vol. 38. – P. 957-961.

11. *Hillege H.L., Gribes A.P., de Kam P.J.* et al. Renal function, neurohumoral activation and survival in patients with chronic heart failure // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 203-210.

12. *Anker S.D., Sharma R.* The syndrome of cardiac cachexia // *Intern. J. Cardiology.* – 2002. – Vol. 85. – 2002. – P. 51-66.

13. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W.J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen) // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.

14. *Воронков Л.Г., Богачова Л.Г.* Варіабельність ритму серця та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. – № 2. – С. 49-52.

15. *Priori S., Allot E., Blomstrom-Lunquist C.* et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1374-1450.

16. *Cowbum R.L., Cleland J.G.F., Coats L.J.S., Komajda M.* Risk stratification in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 696-710.

17. *Saxon L., Stevenson W., Middlekauff H.* et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiology.* – 1993. – Vol. 72. – P. 62-65.

18. *Rostagno C., Olivo G., Comeglio M.* et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation // *Eur. J. Heart Failure.* – 2003. – Vol. 5. – P. 247-252.

19. *Яновский Г.В., Устименко Е.В., Семененко О.И., Воронков Л.Г.* Факторы, определяющие выживаемость

больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 3. – С. 21-25.

20. *Keamy M.T., Nolan J., Lee A.J.* et al. A prognostic index to predict long-term mortality in patients with mild to moderate chronic heart failure stabilised on angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Eur. J. Heart Failure.* – 2003. – Vol. 5. – P. 489-497.

21. *Tabet J.G., Logeart D., Geyer C.* et al. Comparison of the prognostic value of left ventricular filling and peak oxygen uptake in patients with systolic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1864-1871.

22. *Стенура О.Б., Томаєва Ф.З., Будаєв Э.Т.* и др. Прогностические факторы при тяжелой хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность.* – 2002. – Т. 3. – № 2. – С. 76-78.

23. *Anker S.D., Ponikowski P., Vamey S.* et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1050-1053.

24. *Parameshwar J., Keegan J., Sparrow J.* Predictors of prognosis in severe chronic heart failure // *Amer. Heart J.* – 1992. – Vol. 123. – P. 421-426.

25. *Fisher C., Berry C., Blue L.* et al. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 879-881.

26. *Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P.* et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 3060-3067.

27. *Bettencourt P., Ferreira A., Dias P.* et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure // *J. Card. Failure.* – 2000. – Vol. 6. – P. 306-313.

## Частина 2

# ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

## 1. ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ

### 1.1. Етіотропне лікування серцевої недостатності

Після встановлення діагнозу СН лікар має з'ясувати: а) чи можливе усунення самої СН за рахунок радикальної (хірургічної) корекції її причини? б) якщо ні, то чи використані всі наявні можливості оптимізації поточного лікування етіологічної причини СН? Оцінка сучасних можливостей етіотропно лікування СН наведена у табл. 10.

На жаль, у більшості випадків радикальне усунення причини ХСН не можливе, що визначає необхідність постійного, впродовж усього життя, лікування хворих з чітким усвідомленням лікарем тих цілей, яких він має досягти у процесі такого лікування.

### 1.2. Цілі лікування хронічної серцевої недостатності

1. Забезпечення максимально можливого для хворого рівня якості життя передбачає:

- зменшення або, краще, усунення основних клінічних симптомів СН;
- зменшення кількості повторних госпіталізацій хворого з приводу декомпенсації кровообігу;
- досягнення двох зазначених вище цілей при добрій переносності відповідного лікування;



Таблиця 10. Етіотропне лікування СН: сучасні можливості \* (модифіковано за [1])

Причина СН	Шлях корекції	Провідна детермінанта успіху	Ймовірність усунення СН
Хронічна ІХС	Реваскуляризація (аортокоронарне шунтування або стентування)	Достатня маса гібернованого міокарда	Помірна
Аневризма ЛШ	Аневризмектомія	Резидуальна функція ЛШ	Висока
Артеріальна гіпертензія	Нормалізація АТ	Регрес гіпертрофії ЛШ	Помірна
ДКМП	—	—	—
ГКМП	Хірургічне або електрофізіологічне усунення градієнта обструкції ЛШ	Не відома	Низька/помірна
Рестриктивні кардіоміопатії	—	—	—
Алкогольна кардіоміопатія	Відмова від вживання алкоголю	Тривалість зловживання	Помірна
Клапанні вади	Клапанне протезування	Ступінь дисфункції ЛШ	Висока
	Корекція мітрального стенозу	Вираженість структурних змін легневих артеріол	Висока
Констриктивний перикардит	Перикардектомія	Адекватність виконання хірургічного втручання	Висока
Тахісistolічна ФП	Відновлення синусового ритму	Стабільне утримання синусового ритму	Висока
	Медикаментозний або хірургічний (абляція з ЕКС) контроль ЧСС	Тривалість тахісistolії	Помірна

Примітка. \* – окрім трансплантації серця.

г) сприяння максимально можливій соціальній/мікросоціальній адаптації пацієнта шляхом високоякісного диспансерного ведення (інформування/навчання/консультування).

**2. Збільшення тривалості життя хворого.** Ця мета має досягатися за рахунок застосування тих фармакологічних засобів, які здатні впливати на патофізіологічні механізми прогресування ХСН та виникнен-

ня РСС і таким чином знижувати ризик смерті таких хворих.

Зазначені вище цілі можуть бути досягнуті за рахунок:

- а) цілеспрямованої модифікації пацієнтом способу життя та дотримання відповідних спеціальних порад;
- б) немедикаментозних лікувальних заходів;
- в) медикаментозного лікування;
- г) хірургічних, механічних та електрофізіологічних засобів лікування.

## 2. МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ ТА ДОТРИМАННЯ СПЕЦІАЛЬНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

**Припинення куріння**, оскільки останнє підвищує ризик дестабілізації ІХС та тромбоутворення, активує САС, чинить периферичну вазоконстрикцію та зменшує дихальний резерв.

**Алкоголь** категорично протипоказаний хворим з алкогольною кардіоміопатією, а також пацієнтам з застійною декомпенсованою СН. Іншим категоріям хворих з гемодинамічно стабільною ХСН, вживання алкоголю обмежується, виходячи з розрахунку не більше 20 мл етанолу на день, що є еквівалентним 50 мл міцного напою (горілка, коньяк) або 150–200 мл вина на добу. Щоденного вживання алкоголю слід уникати.

**Харчування та питний режим.** Усім хворим із СН рекомендують обмежити споживання харчової солі (NaCl) — не більше 3 г на добу, що досягається виключенням з раціону солоних продуктів (тверді сири, ковбаси, копчене, мариноване тощо) та відмовою від досолювання готової їжі.

Пацієнтам з некомпенсованою СН, що перебувають у гіперволемічному стані, показане обмеження солі менше 1,5 г на добу, що, окрім зазначеного, передбачає приготування без неї їжі.

**Обмеження споживання рідини** хворим з гемодинамічно стабільною ХСН є помірним — дозволяється вживати до 2 л на добу. При декомпенсованій СН, що потребує активної діуретичної терапії, добове надходження рідини в організм має контролюватися й бути обмеженим (звичайно — у межах 1–1,5 л).

Добір харчових продуктів, виходячи з загальної калорійності раціону, має визначатися з огляду на масу тіла пацієнта, який перебуває у компенсованому (без ознак гіперволемії) стані. При ожирінні

(індекс маси тіла<sup>1</sup> більше 26 кг/м<sup>2</sup>) калорійність раціону має бути обмежена. Навпаки, при зниженні маси тіла (індекс маси тіла менше 20 кг/м<sup>2</sup>) їжа має бути висококалорійною, достатньо вітамінізованою та містити достатньою багато білка. Обмеження білкової складової раціону має здійснюватися як вимушений захід лише у випадках ниркової недостатності при термінальній ХСН.

**Самоконтроль маси тіла.** Регулярне (2–3 рази на тиждень) зважування на домашніх (одних і тих же) вагах дозволяє своєчасно виявити початок декомпенсації кровообігу на її доклінічному етапі. Відносно швидке (більше 2 кг за 2–3 дні) зростання маси тіла звичайно є сигналом початку затримки рідини в організмі. Це дозволяє своєчасно внести корективи в схему лікування, насамперед у режим застосування діуретиків.

**Режим фізичної активності.** Обмеження фізичної активності («палатний» режим) рекомендують лише при декомпенсації геодинаміки, з приводу якої в умовах стаціонару проводяться активне лікування діуретиками, вазодилаторами та інотропними засобами. В усіх інших випадках показана регулярна (щоденна) фізична активність (ходьба та легкі фізичні вправи циклічного характеру до помірної втоми), яка певною мірою запобігає активації САС, поліпшує периферичний кровотік та метаболізм скелетних м'язів, запобігає зменшенню маси тіла та дозволяє підтримувати необхідну толерантність до побутових фізичних навантажень. Регулярна легка фізична активність (у межах, прийнятних для хворого) є необхідною навіть при тяжкій (IV ФК) гемодинамічно стабільній ХСН.

**Статева активність** за умов стабільної гемодинаміки та еуволемічного стану суттєво не обмежується. Пацієнтам з ХСН слід рекомендувати уникати надлишкової емоціональної напруги (мати постійного партнера), оскільки надмірна симпатoadреналова активація підвищує ризик дестабілізації гемодинаміки та виникнення небезпечних шлуночкових аритмій.

<sup>1</sup> Визначається як маса тіла в кг/зріст у м<sup>2</sup>

**Вакцинація.** Оскільки при ХСН грип та пневмонія часто виступають як чинники гемодинамічної дестабілізації, протигрипозна та протипневмокова імунізація у таких хворих є бажаною.

**Контрацепція.** Пацієнткам з клінічно маніфестованою ХСН бажано уникати вагітності з огляду на підвищений ризик виникнення смерті на пізніх етапах вагітності та під час пологів. Незважаючи на достатню безпечність новітніх пероральних контрацептивних засобів, не можна виключити, що ризик тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з їх застосуванням, у пацієнок з ХСН є вищим, ніж у загальній популяції. Застосування внутрішньоматкових спіралей у жінок з ХСН є безпечним, за винятком випадків клапанних вад серця (підвищений ризик інфекції).

**Подорожі.** Не рекомендується перебування на високогір'ї в умовах спеки та високої вологості. Оптимальним засобом пересування до місця призначення є не занадто тривалий авіапереліт. Тривалого перебування у нерухливому стані хворим з ХСН слід уникати, насамперед, через підвищений ризик венозного тромбозу нижніх кінцівок або тазу. Корекція доз ліків, насамперед діуретиків, у незвичних кліматичних умовах має суто індивідуалізований характер.

**Фізичні тренування** показані хворим з гемодинамічно стабільною, медикаментозно контрольованою ХСН II–III ФК. Регулярне виконання циклічних навантажень помірної інтенсивності (вправи ізометричного характеру протипоказані!) поліпшує якість життя пацієнтів за рахунок зростання ТФН, запобігає зменшенню м'язової маси і, можливо, сприяє поліпшенню прогнозу виживання [2]. Реалізація програм фізичної реабілітації хворих з ХСН – у спільній компетенції лікаря ЛФК та кардіолога і має здійснюватися відповідно до стандартизованих рекомендацій Європейського товариства кардіологів [2]. Протипоказаннями до фізичних тренувань є:

- декомпенсована застійна СН;
- активний міокардит;
- клапанні стенози;
- ціанотичні вроджені вади;

- шлуночкові аритмії високих градацій;
- нескоригована тахісистолія;
- відсутність належного контролю стенокардії антиангінальними препаратами.

### Уникнення призначення певних фармакологічних засобів

Таблиця 11. Препарати, які не бажано застосовувати при лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю

Група засобів	Небажані ефекти
Нестероїдні протизапальні засоби (інгібітори циклооксигенази)	Погіршення ниркового кровотоку, затримка рідини Послаблення дії інгібіторів АПФ та діуретиків
Глюкокортикоїди *	Затримка рідини, гіпокаліємія
Антиаритмічні засоби I класу	Поглиблення систолічної дисфункції ЛШ та аритмогенний ефект, збільшення ризику виникнення смерті
Антагоністи кальцію ** (окрім амлодипіну та фелодипіну)	Поглиблення систолічної функції ЛШ (верапаміл, дилтіазем) Активізація САС (дигідропіридини)
Трициклічні антидепресанти, препарати літію	Зниження скорочувальної здатності міокарда

*Примітки.* \* – можливе спорадичне парентеральне застосування для корекції гіпотензії; \*\* – обмеження не стосується діастолічної СН.

### 3. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Фармакотерапія є провідним лікувальним підходом при ХСН. З огляду на прогресуючий характер останньої, медикаментозне лікування пацієнтів має здійснюватися впродовж усього їхнього життя та контролюватися (тобто оцінюватися і відповідно коригуватися) лікарем. На сьогодні детально розробленим є алгоритм лікування пацієнтів з ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ, оскільки він спирається на доволі значний масив даних так званої доказової медицини – а саме на результати оцінки ефективності та безпечності відповідних груп медикаментозних засобів у зазначеної категорії хворих у масштабних (багатоцентрових) плацебо-контрольованих дослідженнях.

#### 3.1. Медикаментозне лікування хронічної серцевої недостатності із систолічною дисфункцією лівого шлуночка

##### 3.1.1. Загальні зауваження

З огляду на наведені цілі лікування ХСН (покращення якості та збільшення тривалості життя хворих) відповідні фармакологічні засоби можна умовно розділити на симптоматичні та такі, що покращують виживання пацієнтів. Перші покращують гемодинаміку та клінічний стан хворих, проте їх здатність покращувати довгостроковий прогноз життя пацієнтів не є доведеною (петльові та тіазидні діуретики, серцеві глікозиди). Другі, а саме нейрогуморальні антагоністи, блокують на різних рівнях активність ключових нейрогуморальних систем – «провідників» прогресування ХСН, і таким чином сприяють збільшенню тривалості життя хворих (ІАПФ, ББ, антагоністи рецепторів альдостерону та

АРА<sub>II</sub>). Комбіноване застосування нейрогуморальних антагоністів, окрім цього, завдяки покращенню кровообігу та пригніченню механізмів аритмогенезу, істотно зменшує клінічні прояви госпіталізації таких хворих (рис. 10).



Рис. 10. Роль препаратів різних груп у покращенні клінічного перебігу ХСН та збільшенні тривалості життя хворих.

Таким чином, саме нейрогуморальні антагоністи виконують роль «наріжного каменя» у сучасному лікуванні ХСН.

##### 3.1.2. Діуретики

Діуретики (салуретики) показані усім хворим з ХСН, що мають наявні ознаки затримки рідини в організмі. Профілактичний (у підтримуючому режимі) прийом діуретиків показаний також пацієнтам зі схильністю до гіперволемії, тобто із попереднім набряковим синдромом, який був усунутий

за допомогою терапії тими ж самими діуретиками, здійснюваної в активному режимі.

Першорядна роль діуретиків як симптоматичних засобів лікування ХСН мотивована трьома ключовими положеннями. По-перше, їх клініко-гемодинамічний ефект настає значно раніше (протягом кількох годин – кількох діб), ніж інших засобів. По-друге діуретики, є єдиною групою препаратів, здатних забезпечувати повний контроль над затримкою рідини в організмі, а саме досягнення і підтримання еуволемічного стану. Нарешті, адекватне застосування діуретиків є необхідною передумовою для реалізації у хворих з ХСН очікуваних ефектів інших препаратів і, насамперед, нейрогуморальних антагоністів.

Вплив діуретиків на довготривалий прогноз живання хворих з ХСН невідомий, оскільки у цьому випадку формування групи плацебо неможливо з етичних міркувань. Утім, цілком очевидно, що застосування діуретиків у хворих з проявами легеневого застою знижує ризик виникнення в них гострого альвеолярного набряку легенів.

### *Механізми та особливості дії*

Універсальним механізмом дії сечогінних препаратів є стимуляція натрійурезу та діурезу за рахунок пригнічення каналцевої реабсорбції  $\text{Na}^+$ .

**Петльові діуретики**, які є найпотужнішими із сечогінних засобів, блокують реабсорбцію  $\text{Na}^+$  на всій ділянці висхідного відділу петлі Генле і, відповідно, пригнічують процес концентрування сечі. Вони збільшують екскрецію  $\text{Na}^+$  на 20–25 % і значною мірою зберігають цей ефект навіть при критично зниженій нирковій функції (кліренс креатиніну менше 5 мл/хв).

**Тіазидні діуретики** пригнічують реабсорбцію  $\text{Na}^+$  у дистальних каналцях та у кортикальному сегменті висхідної частини петлі Генле. Вони знижують екскрецію  $\text{Na}^+$  на 5–10 % і є неефективними у хворих навіть з помірним порушенням кліренсу креатиніну (менше 30 мл/хв).

**Метозалон**<sup>1</sup> (тіазидоподібний діуретик) блокує реабсорбцію  $\text{Na}^+$ , як у дистальних, так і у проксим

мальних каналцях та зберігає ефективність при значному порушенні ниркової функції (зниження кліренсу креатиніну до 10 мл/хв).

За даними клінічних досліджень, адекватне застосування діуретиків у хворих із застійною СН досить швидко зменшує або усуває задишку, ознаки легеневого застою, периферичні набряки, знижує венозний тиск та тиск наповнення ЛШ [3, 4]. Проте діуретики при тривалому застосуванні в якості монотерапії недостатньо ефективні щодо підтримання хворих у клінічно стабільному стані [5]. Це пов'язують з активуванням ними РАС (контррегуляторна відповідь організму на зниження об'єму циркулюючої крові), що викликає необхідність поступового збільшення доз сечогінних за принципом порочного кола. Вищезазначене є одним з мотивів для обов'язкового комбінованого застосування діуретиків та антагоністів РАС (ІАПФ або АРА) у хворих з клінічно маніфестованою ХСН.

**Тактика застосування.** Дозування та деякі фармакологічні характеристики сучасних діуретиків, що застосовуються в лікуванні ХСН, наведені у табл. 12.

Розрізняють активну та підтримуючу фази діуретичної терапії.

**Активну** терапію сечогінними засобами застосовують у хворих з клінічними ознаками затримки рідини в організмі, домагаючись їх повного усунення. Для цього використовують дози діуретиків, які забезпечують таке зростання діурезу, яке призводить до щодобової втрати маси тіла приблизно на 1 кг при відповідній від'ємній різниці між кількістю прийнятої всередину та кількістю виділеної рідини (бажано вимірювати). Активне лікування пацієнтів з ХСН при гіперволемії звичайно починають з відносно невеликих доз сечогінних перорально (фуросемід 20–40 мг або гідрохлоротіазид 25–50 мг на добу), які при необхідності поступово збільшують до таких, які забезпечують згадані вище ефекти і, врешті, дозволяють досягти еуволемічного стану (зникнення набряків, гідротораксу, ортопноє, гепатомегалії, ознак підвищення тиску в яремних венах). Активне лікування тяжкого набрякового синдрому (периферичні набряки, асцит, анасарка) може

<sup>1</sup> В Україні не зареєстрований.



Таблиця 12. Діуретики в лікуванні хронічної серцевої недостатності

Діуретики	Початкова разова доза	Макс. добова доза, мг	Тривалість дії, год	Особливості
<i>Петльові:</i>				
Фуросемід	20–40	500	2–4 – в/в 6–8 – per os	↓ абсорбції при системному венозному застої
Етакринова кислота	25–50	300	6–9 – per os	єдиний діуретик без SH-групи (для сульфанілалергічних хворих)
Буметанід*	0,5–1,0	10	2–4 – в/в 6–8 – per os	↓ абсорбції при системному венозному застої
Торасемід	5–10	200	3–6 – в/в 6–12 – per os	єдиний діуретик з майже 100 % біодоступністю
<i>Тіазидні:</i>				
Гідрохлоротіазид	25	100	6–12 – per os	неефективний при КК менше 30 мл/хв
Метопазон*	2,5	10	8–24 – per os	ефективний при зниженні КК до 10 мл/хв

*Примітки.* \* – в Україні не зареєстровані. КК – кліренс креатиніну.

супроводжуватися втратою маси тіла впродовж кількох тижнів на 15–25 кг.

Активна фаза лікування сечогінними має продовжуватися доти, доки не будуть досягнуті зазначені вище цільові ефекти. У більшості хворих з ХСН (у пацієнтів III–IV ФК – як правило) застосовують петльові діуретики (звичайно фуросемід) через їх потужний ефект і відносну незалежність останніх від ниркової дисфункції. Петльові сечогінні можуть застосовуватися у комбінації з тіазидними для по-

силення діуретичної відповіді у рефрактерних до лікування хворих.

У активній фазі лікування сечогінними обмежується вживання з їжею хлориду натрію (менше 1,5 г на добу) та загальної кількості рідини (менше 1,5 л на добу). Оптимальна модель активної діуретичної терапії передбачає також регулярний контроль АТ, електролітів ( $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ ; бажано  $\text{Mg}^{2+}$ ), а також креатиніну плазми, гематокриту з метою запобігання виникненню та своєчасної корекції ймовірних ускладнень (див. нижче) такого лікування.

Підтримуюча фаза терапії сечогінними полягає у регулярному прийомі діуретика (при необхідності комбінації діуретиків) у режимі, який забезпечує підтримання еуволемічного стану, досягнутого впродовж активної фази лікування (основний критерій підтримання такого стану – відсутність зростання маси тіла). Оптимальний підхід передбачає визначення самим хворим своєї ваги і, в разі необхідності, консультування з лікарем щодо корекції доз сечогінних.

*Проблеми, що можуть виникати при лікуванні діуретиками хворих з хронічною серцевою недостатністю та шляхи їх вирішення*

**Рефрактерність.** Під рефрактерністю до сечогінної терапії слід розуміти незадовільний діуретичний ефект і, відповідно, відсутність зниження маси тіла у хворих з безперечними клінічними ознаками затримки рідини, незважаючи на застосування високих доз петльового діуретика. У цих випадках рекомендують такі заходи (вони нерідко поєднуються).

1. Застосування петльового діуретика внутрішньовенно (при вираженій гіперволемії спостерігають порушення абсорбції пероральних діуретичних засобів унаслідок набряку слизової оболонки кишечника). Є дані, що більшого ефекту досягають при інфузійному введенні фуросеміду порівняно зі струмінним [6].

2. Комбінування петльового діуретика з гідрохлоротіазидом.

3. Призначення петльового діуретика двічі на добу.

4. Додання до схеми сечогінної терапії метолазону, як потужного діуретика резерву (потрібен ретельний контроль рівнів електролітів та креатиніну плазми через ризик виникнення «профузного діурезу»).

5. Додання тривалих (загалом — до кількох діб, в інтермітуючому режимі) інфузій допаміну в так званих діуретичних (таких, що стимулюють допамінергічні рецептори нирок) дозах, тобто  $1\text{--}2,5 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ .

**Дизелектролітемія.** Оскільки салуретики збільшують екскрецію іонів не тільки  $\text{Na}^+$ , а також  $\text{K}^+$  та  $\text{Mg}^{2+}$ , вони можуть спричинити гіпокаліємію та гіпомагніємію, на тлі яких істотно зростає ризик небезпечних для життя шлуночкових аритмій. Ризик значених електролітних розладів зростає при комбінуванні петльових та тіазидних діуретиків. Запобіжним заходом є комбінування салуретика з ІАПФ та антагоністами альдостерону (звичайно, спіронолактон  $50\text{--}100 \text{ мг}$  на добу), які пригнічують екскрецію  $\text{K}^+$  та  $\text{Mg}^{2+}$ . При значно вираженій діуретичній відповіді (по кілька літрів сечі щоденно впродовж кількох діб) для коригування електролітних розладів можливе тимчасове застосування під відповідним лабораторним контролем максимальних доз спіронолактону ( $150\text{--}200 \text{ мг}$  на добу) та/або внутрішньовенних інфузій препаратів калію, калію/магнію (глюкозо-інсуліно-калієва суміш,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -аспаратинат).

**Артеріальна гіпотензія та азотемія.** Ці розлади у хворих з ХСН, що перебувають на діуретичній терапії, можуть спостерігатися у двох дещо відмінних ситуаціях. У пацієнтів без явних ознак затримки рідини зазначені зміни звичайно зумовлені надмірним зниженням об'єму циркулюючої плазми з відповідним зниженням ниркового кровотоку (так звана преренальна азотемія) внаслідок передозування діуретиків. У хворих з тяжкою застійною ХСН гіпотензія та преренальна азотемія є наслідками критичного зниження серцевого викиду, і їх корекція вимагає поєднання активної діуретичної терапії з інфузійною інотропною підтримкою або застосуванням засобів, що збільшують нирковий кровотік (згадані вище «діуретичні» дози допаміну).

Окрім електролітних розладів, гіпотензії та азотемії, проявом побічної дії петльових та тіазидних сечогінних засобів можуть бути метаболічні зсуви (гіперурикемія, гіперглікемія), шкіряна висипка, ототоксичний ефект (петльові діуретики), а також метаболічний алкалоз. Останній може бути скоригований призначенням інгібіторів карбоангідрази (азимілід (дікарб)  $1,0\text{--}1,5 \text{ г}$  на добу протягом кількох діб).

### 3.1.3. Калійзберігаючі діуретики

Калійзберігаючі діуретики (КЗД) використовують в активній фазі діуретичної терапії для подолання та профілактики гіпокаліємії і гіпомагніємії та посилення діуретичної відповіді. Незалежно від особливостей механізму дії (спіронолактон є антагоністом альдостерону, а тіамтерен та амілорид прямо впливають на дистальні каналці), КЗД пригнічують активну реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і, одночасно, екскрецію калію та магнію. На відміну від амілориду та тіамтерену, з їх швидким початком дії (3 год) ефект спіронолактону розвивається більш повільно, але й триває довше за рахунок тривало існуючих активних метаболітів (табл. 13).

**Побічна дія.** Найбільш актуальним проявом побічної дії КЗД є гіперкаліємія та гінекомастія. З метою профілактики гіперкаліємії рекомендують:

- а) не призначати КЗД при рівнях  $\text{K}^+$  плазми вище  $5,0 \text{ ммоль/л}$  та креатиніну плазми вище  $220 \text{ мкмоль/л}$ ;
- б) одразу не призначати великі дози КЗД (наприклад, спіронолактон більше  $100 \text{ мг}$  на добу);
- в) регулярно контролювати рівень електролітів плазми;
- г) бути уважним при комбінуванні КЗД з ІАПФ, навіть при супутньому прийомі салуретика.

**Гінекомастія,** часто з больовими відчуттями, спостерігається приблизно у  $10 \%$  випадків призначення спіронолактону. Її причиною є неселективний характер зв'язування ним тканинних рецепторів до кортикоїдних гормонів (окрім мінералокортикоїдних, спіронолактон певною мірою блокує андрогенні, прегестеронові та глюкокортикоїдні рецептори). Поява гінекомастії вимагає відміни спіронолактону.

Таблиця 13. Калійзберігаючі діуретики в лікуванні ХСН

Препарат	Діапазон доз для профілактики лікування гіпокаліємії, мг	Тривалість дії, год	Особливості
Спіронолактон	25–200 (перорально)	24–48 (за рахунок активних метаболітів)	Максимум ефекту при регулярному прийомі настає через 3 доби
Тріамтерен	50–200 (перорально)	8	Не комбінувати з фуросемідом (впливає на елімінацію)
Амілорид	5–40 (перорально)	18–24	

Тривале застосування антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеренон) з метою покращення клінічного прогнозу ХСН розглядається у відповідному розділі (3.1.7., ч. 2).

### 3.1.4. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІАПФ повинні обов'язково (окрім випадків непереносності) застосовуватися у всіх хворих з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ менше 40–45 %), зумовленою ІХС, АГ або ДКМП [7].

Оскільки бракує даних доказової медицини щодо клінічної ефективності та безпечності ІАПФ у хворих з СН іншого походження (клапанні регургітації, *cor pulmonale* тощо), їх застосування у зазначеній категорії хворих не можна вважати достатньо обґрунтованим.

Механізм дії ІАПФ полягає у пригніченні АПФ, який каталізує утворення ангіотензину II і, водночас, стимулює розщеплення брадикініну на неактивні фрагменти. Наслідком зменшення концент-

рації ангіотензину II у циркуляторному руслі та тканинах є пригнічення низки спричинюваних ним ефектів, тісно пов'язаних з прогресуванням та поганим прогнозом ХСН, таких як:

- периферична та ренальна вазоконстрикція;
- затримка  $\text{Na}^+$  та води з одночасним підвищенням екскреції  $\text{K}^+$ ;
- гіпертрофія та формування фіброзу міокарда;
- збільшення утворювання супероксидного аніону – важливого чинника та провідника окиснювального стресу;
- стимуляція синтезу альдостерону, експресії ендотеліну-1, секреції вазопресину та норадреналіну, пригнічення фібринолізу (через збільшення експресії інгібітора тканинного активатора плазміногену).

Наслідком блокування процесу деградації брадикініну є збільшення його концентрації у тканинах та зростання продукції брадикінінзалежних ендотеліальних контррегуляторних факторів – оксиду азоту та вазодилаторних простагландинів (рис. 11). Окрім периферичної вазодилатації, стимуляція ендотеліальних контррегуляторних чинників під впливом ІАПФ зумовлює ендотелійпротекторну та антитромбоцитарну дію, яка лежить в основі здатності цієї групи препаратів зменшувати ризик асоційованих з ураженням судин серцево-судинних катастроф [8, 9], зокрема ризик виникнення дестабілізації ІХС та реінфаркту (див. нижче).

У численних плацебо-контрольованих дослідженнях продемонстровано, що у хворих з ХСН ІАПФ при тривалому застосуванні зумовлюють поліпшення клінічної симптоматики, підвищення толерантності до фізичних навантажень та запобігають прогресуванню дилатації і систолічної дисфункції ЛШ, знижуючи, відповідно, ризик повторних госпіталізацій. На відміну від традиційних периферичних вазодилаторів гемодинамічне розвантаження декомпенсованого серця під впливом ІАПФ не тільки не асоційоване з активацією САС, а й супроводжується патогенетично сприятливим підвищенням парасимпатичної складової регуляції ритму серця [9a].

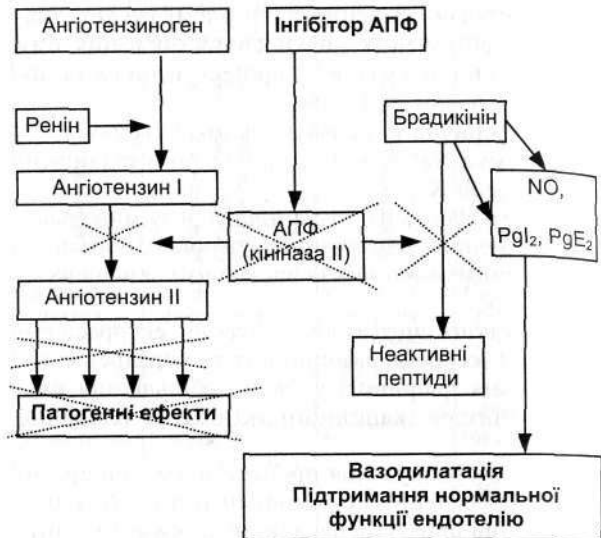


Рис. 11. Схематизований механізм дії інгібіторів АПФ.

Найціннішою клінічною властивістю ІАПФ є їх здатність покращувати клінічний прогноз хворих з ХСН. Йдеться про такі доведені у багатоцентрових дослідженнях їх ефекти, як: а) поліпшення під їх впливом довготривалого виживання хворих з ХСН (як за рахунок зменшення ризику смерті від прогресуючої насосної недостатності серця, так і раптової аритмічної); б) зниження на тлі прийому ІАПФ ризику повторних коронарних подій (реінфаркт, нестабільна стенокардія) у хворих з ХСН, зумовленою ІХС (табл. 14).

### Тактика застосування

Абсолютними протипоказаннями до застосування ІАПФ є: вагітність, лактація; білатеральний стеноз ниркових артерій; дані про алергію (ангіоневротичний набряк) при застосуванні в минулому будь-якого препарату даної групи; критичні клапанні стенози.

Принциповий алгоритм призначення ІАПФ полягає у початку лікування з найнижчих доз та по-

Таблиця 14. Багатоцентрові дослідження ІАПФ при ХСН та у хворих після інфаркту міокарда з систолічною дисфункцією лівого шлуночка [10–15].

Дослідження, рік	Пацієнти	ІАПФ, доза	Тривалість спостереження	Основні результати (порівняно з групою плацебо)
CONSENSUS (1987)	n= 253, ХСН IV ФК	Еналаприл до 20 мг/добу	До 20 міс	↓ смертності за 6 міс – на 40 % ↓ смертності за рік – на 31 %
VHeFT <sub>II</sub> (1991)	n= 804, ХСН I–III ФК	Еналаприл до 20 мг/добу	У середньому 2,5 роки	↓ смертності на 28 % порівняно з хворими, що приймали комбінацію ізосорбїду динітрату з гідралазином; ↓ ризику раптової смерті на 38 %
SOLVD Treatment (1991)	n= 2569, ХСН II–III ФК з ФВ ЛШ < 35 %	Еналаприл до 20 мг/добу	У середньому 41 міс	↓ смертності на 16 % ↓ ризику реінфаркту – на 23 % ↓ ризику нестабільної стенокардії на 20 %
SAVE (1992)	n= 2231 з гострим ІМ без клінічно вираженої СН, з ФВ ЛШ < 40 %	Каптоприл до 150 мг/добу	У середньому 42 міс	↓ смертності на 19 % ↓ ризику реінфаркту – на 25 % ↓ ризику фатального реінфаркту на 32 %
TRACE (1992)	n= 1749 з гострим ІМ та ФВ < 35 %	Трандолаприл 4 мг/добу	24–50 міс	↓ смертності на 22 % ↓ ризику раптової смерті на 24 %
AIRE (1994)	n=2006 з гострим ІМ та ознаками застійної СН	Раміприл до 5 мг/добу	У середньому 15 міс	↓ смертності на 27 % ↓ ризику раптової смерті на 30 %



дальшому поступовому (впродовж кількох тижнів) їх збільшенні (титруванні) до максимально переносних під клініко-лабораторним контролем. В ідеальному випадку в результаті титрування потрібно досягати так званих цільових доз ІАПФ (табл. 15), оскільки саме при застосуванні таких доз були отримані зазначені позитивні, щодо поліпшення прогнозу хворих, результати відповідних багатоцентрових досліджень.

Таблиця 15. Рекомендовані дози інгібіторів АПФ у хворих з ХСН

Препарат	Дози (в мг) та кратність прийому препарату на добу	
	початкова	цільова
Еналаприл	2,5×1–2 рази	10×2 рази
Каптоприл	6,25×2–3 рази	25–50×3 рази
Лізиноприл	2,5×1 раз	20–30×1 раз
Раміприл	1,25×1–2 рази	5×2 рази
Фозиноприл	5×1 раз	40×1 раз
Периндоприл	2×1 раз	8×1 раз
Трандолаприл	1×1 раз	4×1 раз

Перед початком лікування ІАПФ треба оцінити ступінь ризику їх призначення у конкретного хворого з точки зору можливості виникнення таких проявів побічної дії препарату, як виражена симптомна гіпотензія, азотемія та гіперкаліємія. ІАПФ не слід призначати хворим з ХСН при рівнях  $K^+$  плазми більше 5,4 ммоль/л та/або креатиніну більше 250 ммоль/л, доки вони відповідним чином не будуть скориговані.

Не слід також призначати ІАПФ хворим з тяжкою СН та низьким серцевим викидом, що перебувають на внутрішньовенній інотропній підтримці (симпатоміметики, інгібітори фосфодіестерази). Іншим хворим зі схильністю до артеріальної гіпотензії необхідно переглянути список ліків, які вони отримують, з точки зору можливої відміни вазодилаторів або/та зниження доз діуретика, аби стало реальним призначити ІАПФ.

Початкову дозу ІАПФ призначають за умови відміни або зниження доз діуретиків упродовж останніх 24 год. Після прийому першої дози ІАПФ

слід рекомендувати хворому залишатися у ліжку (сидячи або лежачи) упродовж 2–4 год, протягом яких бажано кожну годину вимірювати АТ та контролювати стан пацієнта.

Подальше вимірювання АТ, разом з оцінкою рівня  $K^+$  та креатиніну плазми, має здійснюватися після кожного наступного збільшення дози ІАПФ, тобто кожні 1–2 тижні. Під час підтримуючої терапії хворого стабільною, досягнутою шляхом титрування, дозою ІАПФ зазначені лабораторні тести спочатку мають проводитися кожні 3 міс, а згодом за нормальних показників – з інтервалами 6 міс.

При правильному призначенні та адекватно контрольованому підтримуючому лікуванні (про що свідчать дані сучасних багатоцентрових досліджень) ІАПФ нормально переносять близько 90 % хворих з ХСН.

### Проблеми, що можуть виникати при клінічному застосуванні ІАПФ

**Гіпотензія.** Практично у всіх хворих з ХСН при лікуванні ІАПФ спостерігають зниження рівня АТ відносно вихідного, а у частини хворих – гіпотензію (систолический АТ менше 100 мм рт. ст.). Утім, у більшості випадків остання є безсимптомною і не досягає значного (85 мм рт. ст. і менше) ступеня. Ризик вираженої, поєднаної із запамороченням і навіть синкопальними епізодами, гіпотензії існує переважно на початку лікування ІАПФ. Факторами її ризику є: початковий систолический АТ менше 100 мм рт. ст., гіпонатріємія менше 135 ммоль/л; тяжка СН; значний об'єм діурезу; супутнє лікування периферичними вазодилаторами. Більшість із зазначених чинників можуть бути скориговані (зменшення дози діуретиків, відміна або зменшення дози вазодилаторів, тимчасова лібералізація вживання солі), що звичайно дає змогу почати лікування ІАПФ.

**Погіршення азотвидільної функції нирок** реєструють у 15–30 % хворих з тяжкою ХСН та у 5–15 % інших пацієнтів. Його механізм полягає у переважній дилатації еферентних ниркових артеріол під впливом ІАПФ, оскільки ангіотензин II чинить ва-

законстрикторний ефект переважно саме на них. У результаті знижується клубочковий фільтраційний тиск і, відповідно, кліренс креатиніну (так звана постренальна азотемія). Факторами ризику останньої є ІV ФК хворого за NYHA, гіпонатріємія, супутні захворювання нирок, форсований діурез. Клінічне значення індукованої прийомом ІАПФ азотемії не слід перебільшувати. У більшості випадків вона зменшується або зникає після зниження дози діуретиків та/або ІАПФ. Рівень креатиніну плазми до 200 мк моль/л не вважається приводом для відміни ІАПФ. У багатоцентричних дослідженнях підвищення креатиніну обмежувало продовження терапії ІАПФ лише в 1–3 % пацієнтів.

**Гіперкаліємія.** У разі виникнення останньої заходом першої лінії є відміна антагоністів альдостерону. За необхідності, наступним кроком є зменшення дози ІАПФ. Повну відміну ІАПФ через виникнення гіперкаліємії спостерігають доволі рідко.

**Кашель.** Непродуктивний кашель, пов'язаний зі збільшенням концентрації брадикініну та деяких інших вазоактивних субстанцій у бронхах, спостерігають у 5–10 % хворих. Слід пам'ятати, що наявність бронхообструктивних захворювань не є фактором ризику такого кашлю, а його вираженість є дозозалежною. З огляду на винятково важливе (з позицій впливу на клінічний прогноз ХСН) значення лікування ІАПФ, слід рекомендувати хворим продовжувати їх прийом у випадках, якщо кашель помірний і занадто не турбує пацієнта. При відчутному дискомфорті, спричинюваному цим кашлем, ІАПФ має бути замінений на АРА<sub>II</sub>.

**Ангіоневротичний набряк** спостерігають менше ніж у 1 % випадків прийому ІАПФ, є дозозалежним і становить потенційну небезпеку для життя. Виникнення ангіоневротичного набряку вимагає повної відмови від застосування у майбутньому будь-якого іншого препарату цього класу.

До спорадичних проявів побічної дії ІАПФ належать зміна смакових відчуттів та нейтропенія (ризик останньої є дещо вищим при прийомі каптоприлу).

### 3.1.5. Бета-адреноблокатори

ББ мають призначатися усім хворим (окрім випадків протипоказань та непереносності) з ХСН II–IV ФК, зумовленою ІХС, гіпертензивним серцем або ДКМП, що перебувають на підтримуючому лікуванні ІАПФ і діуретиком та мають стабільну гемодинаміку.

**Мотиви для застосування ББ при ХСН.** Сформульована вище сучасна доктрина використання ББ при ХСН ґрунтується на майже 30-річному досвіді відповідних експериментальних та клінічних пілотних досліджень і мотивована результатами широко відомих чотирьох багатоцентричних досліджень – US Carvedilol Heart Failure Program (USCP, 1996), CIBIS-II (1999), MERIT-HF (1999) та COPERNICUS (2001), що охопили загалом більше 10 тис. хворих. Принципова схема їх проведення була однотипною: пацієнтам з клінічно маніфестованою ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ, що приймали стандартне на той час лікування (ІАПФ та діуретик, а також у багатьох випадках дигоксин), призначали додатково ББ (так звана група активного лікування) або плацебо. Згідно з принципами доказової медицини групи активного лікування та плацебо істотно не розрізнялися за кількістю учасників та основними демографічними, клінічними та гемодинамічними показниками. Тривалість спостереження пацієнтів коливалася від 6 (USCP) до 21 міс (MERIT-HF, COPERNICUS).

Прийом ББ, які вивчалися у зазначених дослідженнях (а саме карведилолу, бісопрололу та ретардної форми метопрололу сукцинату – так званого метопрололу CR/XL), приводив до зниження (статистично високовірогідного) частоти летальних виходів за період спостереження на 34–65 %, випадків раптової смерті на 41–56 % порівняно з пацієнтами, що приймали додатково до ІАПФ та діуретика плацебо (табл. 16). Про покращення клінічного перебігу ХСН також свідчило зниження ризику госпіталізації хворих на 20–35 %.

На відміну від ІАПФ з їх унітарним механізмом дії (пригнічення АПФ), різні ББ суттєво розрізняються за фармакологічними характеристиками

Таблиця 16. Обґрунтування застосування бета-адрено-блокаторів при ХСН: дані доказової медицини [16–19]

Препарат	Дослідження	Пацієнти	Тривалість спостереження	Основні результати (порівняно з групою плацебо)
Карведилол	USCP (1996)	n=1094, II–IV ФК з ФВ ЛШ ≤ 35 %	6 міс	↓ смертності на 65 % ↓ раптової смерті на 56 %
Карведилол	COPERNICUS (2001)	n=2289, IV ФК з ФВ ЛШ ≤ 25 %	21 міс	↓ смертності на 35 %
Метопрололу суцукцинат CR/XL	MERIT-HF (1999)	n=3991, II–IV ФК з ФВ ЛШ ≤ 40 %	21 міс	↓ смертності на 38 % ↓ раптової смерті на 41 %
Бісопролол	CIBIS-II	n=2647, III–IV ФК з ФВ ЛШ ≤ 35 %	15 міс	↓ смертності на 34 % ↓ раптової смерті на 44 %

(β<sub>1</sub>-селективність, внутрішня симпатоміметична активність тощо), і тому, на думку експертів, дані щодо впливу на клінічний перебіг певного ББ не можуть автоматично переноситися на інші препарати цього класу. Як було показано вище, на сьогодні існують тверді докази сприятливого впливу на клінічний прогноз ХСН лише трьох зазначених ББ, і саме вони можуть бути рекомендовані для застосування у хворих з клінічно маніфестованою систолічною дисфункцією ЛШ.

Щодо інших ББ, то відповідно сплановані багаточисельні дослідження їх впливу на прогноз життя хворих з ХСН або не проводилися (пропранолол, атенолол, бетаксол, небівол, dl-соталол), або не продемонстрували достовірного позитивного результату (буциндолол).

Окрім збільшення тривалості життя хворих з ХСН та зниження ризику їх повторних госпіталізацій, за-

значені ББ мають здатність покращувати при тривалому прийомі клінічний стан пацієнтів (знижують ФК) зменшувати дилатацію та підвищувати ФВ ЛШ. Дані відповідних метааналітичних досліджень [20, 21] показали, що за розрахунковим показником «кількість летальних випадків, яким вдалося запобігти серед 1000 хворих, лікованих протягом року» карведилол істотно випереджає бісопролол та метопролол (відповідно, 71, 41 та 38), а за здатністю покращувати ФВ ЛШ – метопролол. Таку перевагу карведилолу пов'язують з неселективним характером β-адреноблокади та наявністю в нього додаткових фармакологічних властивостей (див. нижче). Окрім цього, карведилол має розглядається як ББ вибору у хворих з ФВ ЛШ 25 % і менше, оскільки є єдиним представником цього класу препаратів, що продемонстрував у спеціально спланованому великому дослідженні (COPERNICUS) здатність покращувати прогноз життя цієї категорії пацієнтів.

Необхідно враховувати, що всі основні дані щодо сприятливого впливу ББ на прогноз виживання хворих з ХСН отримані в результаті застосування підходу, коли ББ приєднувалися до ІАПФ, і в подальшому препарати обох класів постійно приймалися разом. У такій ситуації цілком справедливо говорити про синергістичну терапевтичну дію двох зазначених груп нейрогуморальних антагоністів. Отже, спираючись на дані доказової медицини, лікар може сподіватися на належну реалізацію очікуваних терапевтичних ефектів ББ у хворих з ХСН саме при їх комбінуванні з ІАПФ.

**Механізми терапевтичного ефекту ББ при ХСН.** У хворих з ХСН ББ чинять терапевтичну дію через нейтралізацію низки патогенних ефектів, спричинюваних перманентно існуючою гіпернорадреналіемією.

Ключовими механізмами впливу ББ на кардіоміоцити декомпенсованого міокарда є усунення переважаності кардіоміоцитів Ca<sup>2+</sup> і збільшення тривалості діастолі.

Це зумовлює:

а) відновлення енергетичного потенціалу кардіоміоцитів (тобто ліквідацію дефіциту макроергічних сполук);

- б) усунення ішемії;
- в) запобігання некрозу кардіоміоцитів;
- г) регрес так званої фетальної (патологічної ембріо-ноподібної) трансформації міокардіального фенотипу;
- д) покращення скорочувальної функції кардіоміоцитів;
- е) зниження електричної нестабільності міокарда і, відповідно, ризику фатальних шлуночкових аритмій;
- ж) запобігання апоптозу кардіоміоцитів.

Інший бік дії ББ у пацієнтів з ХСН полягає у тому, що при цьому синдромі вони виступають як системні нейрогуморальні антагоністи, оскільки пригнічують РАС на початковому етапі її активації (блокада  $\beta_1$ -опосередкованої секреції реніну) і через зниження утворення ангіотензину II — гіперсекрецію норадреналіну.

Під впливом ББ у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ також покращується барорефлекторна відповідь та вегетативна регуляція серця, ступінь порушення яких тісно асоціюється з рівнем смертності таких пацієнтів [22, 23].

Терапевтична дія карведилолу при ХСН, окрім ефектів зумовлених бета-адреноблокадою, пов'язана також з його  $\alpha_1$ -антагоністичною активністю (периферична вазодилатація, пригнічення стимулів до гіпертрофії та аритмогенної активації міокарда, опосередкованих через  $\alpha_1$ -адренорецептори) та із здатністю препарату пригнічувати активований у хворих із ХСН процес утворення у тканинах вільних радикалів за рахунок специфічного хімічного зв'язування останніх [24]. Карведилол поки що лишається єдиним ББ, що продемонстрував здатність підвищувати ФВ ЛШ у хворих з його систолічною дисфункцією за рахунок відновлення функціонування гібернованих («відключених» унаслідок вираженої перманентної гіпоперфузії) зон міокарда (дослідження CHRISTMAS, 2002 [25]).

**Тактика та особливості застосування.** Тактика призначення ББ у хворих із систолічною ХСН є відмінною від такої, що застосовується у кардіологічних хворих інших категорій. Вона базується на розумінні принципів відмінностей між «гостри-

ми» гемодинамічними ефектами цього класу препаратів, з одного боку, та довготривалою, так званою плейотропною, захисною щодо декомпенсованого міокарда, їх дією — з іншого. У першому випадку йдеться про відносно швидке уповільнення ЧСС та пригнічення скоротливості міокарда у відповідь на одноразове введення ББ, що закономерно зумовлює зниження ХОС і для хворих із систолічною дисфункцією ЛШ є несприятливим та навіть потенційно небезпечним. У другому випадку йдеться про поступову перебудову на фоні хронічної бета-адреноблокади, метаболізму, регуляції функції та ультраструктури кардіоміоцитів декомпенсованого серця, що забезпечує їх більш тривале виживання та адекватне функціонування. Клінічними еквівалентами такої перебудови є покращення систолічної функції ЛШ (так званий парадокс тривалої бета-адреноблокади при ХСН), редукція симптоматики та подовження життя хворих.

Емпірично розроблена та перевірена часом спеціальна технологія призначення ББ при ХСН (початок з дуже малих доз з подальшим поступовим їх нарощуванням протягом кількох місяців до підтримуючої) спрямована на профілактику негативних «гострих» гемодинамічних ефектів бета-адреноблокади (зниження систолічного викиду крові) протягом того часу, поки не почнуть реалізуватися вельми сприятливі довготривалі клініко-гемодинамічні ефекти останньої.

ББ не повинні призначатися хворим на ХСН з явними ознаками затримки рідини в організмі, які потребують активної діуретичної терапії, а також пацієнтам, що перебувають на внутрішньовенній терапії з приводу декомпенсації ХСН. Усунення клінічних ознак легеневого застою та набрякового синдрому має тривати так довго, як це потрібно для того, аби були дотримані зазначені вище умови для початку лікування ББ.

Протипоказаннями для призначення ББ при ХСН є: бронхообструктивний синдром; ЧСС 60 за 1 хв; синдром слабкості синусового вузла; атріовентрикулярні блокади II або III ступеня (якщо не імплантований водій ритму); облітеруюче ураження артерій

кінцівок з відповідними симптомами у стані спокою; виражена артеріальна гіпотензія (систолический АТ 85 мм рт. ст. і менше).

Оскільки немає доказів клінічної корисності застосування ББ у хворих із ХСН, зумовленою клапанними або вродженими вадами серця та легене-вим серцем, призначення препаратів цієї групи зазначеним категоріям пацієнтів не показано.

Згідно з вищезазначеною технологією призначення ББ пацієнтам з ХСН лікування ББ має починатися з мінімальних доз, з подальшим збільшенням останніх кожні 2–4 тижні до досягнення максимально клінічно переносної дози, з урахуванням цільової (табл. 17, рис. 12).



Рис. 12. Схема амбулаторного візиту на черговому етапі титрування бета-адреноблокатора.

Підвищення дози ББ на етапах її клінічного титрування (див. табл. 17) можливе лише у випадку, якщо пацієнт адекватно переносив попередню. Необхідно відкласти будь-яке заплановане підвищення дози ББ доти, доки побічні ефекти (гіпотензія, ознаки затримки рідини, брадикардія), пов'язані з попередньою, більш низькою дозою препарату, не зникли.



*Таблиця 17. Орієнтовна схема титрування доз бета-адреноблокаторів у хворих на ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ\**

Препарат	Початкова доза	1-2 тиж	3-4 тиж	5-6 тиж	7-8 тиж	9-10 тиж	11-12 тиж	13-14 тиж	15-16 тиж	Цільова добова доза
Метопролол	6,25 мг	6,25 мг 2 рази	12,5 мг 2 рази	25 мг 2 рази	50 мг 2 рази	50 мг 3 рази				150 мг
Метопролол CR/XL	12,5 мг	12,5–25 мг 1 раз	50 мг 1 раз	100 мг 1 раз	200 мг 1 раз					200 мг
Бісопролол	1,25 мг	1,25 мг 1 раз	2,5 мг 1 раз	3,75 мг 1 раз	5 мг 1 раз	5 мг 1 раз	7,5 мг 1 раз	7,5 мг 1 раз	10 мг 1 раз	10 мг
Карведилол	3,125	3,125 мг 2 рази	6,25 мг 2 рази	12,5 мг 2 рази	25 мг 2 рази					50 мг

*Примітка.* \* – залежно від індивідуального клінічного стану хворого можливий більш повільний режим титрування доз зазначених бета-адреноблокаторів. Ця можливість полягає у збільшенні добової дози препарату на черговому етапі титрування не в 2, а в 1,5 разу, та у збільшенні інтервалів між черговими етапами титрування.

З метою усунення артеріальної гіпотензії як фактора, що перешкоджає плановому збільшенню дози ББ, рекомендують: а) зменшення доз діуретика та/або ІАПФ (у подальшому поступове відновлення дози ІАПФ є вкрай бажаним, у той час як необхідність відновлення дози діуретика має визначатися клінічно); б) призначення разових доз ББ, ІАПФ, діуретика у різні години протягом дня.

Протягом перших одного-двох тижнів після призначення ББ у деяких хворих можуть дещо збільшуватися ознаки декомпенсації кровообігу (відновлення ортопное, збільшення маси тіла). Це не є приводом для відміни ББ, а зазначені ознаки мають бути скориговані тимчасовим збільшенням підтримуючої дози діуретика (ів) (табл. 18).

При сповільненні ритму серця менше 55 скорочень за 1 хв доза ББ має бути зменшена вдвічі, а якщо це спостерігається при прийомі початкової дози, лікар повинен переглянути призначення з точки зору можливості відміни інших препаратів з негативною хронотропною дією або відмінити ББ.

Бажано дотримуватися схеми титрування ББ, наведеної в табл. 17, але тривалість періодів між збільшенням доз препаратів (етапами титрування) може бути збільшена лікарем з клінічних мотивів (наприклад, усунення артеріальної гіпотензії, інтеркурентні захворювання). В останніх випадках доза ББ навіть може бути тимчасово зменшена.

Бажаним також є досягнення **цільової дози** відповідного ББ. Лікування ББ, якщо не виникає ознак його непереносності, має бути постійним; у разі різкої відміни препарату може спостерігатися клінічне погіршення, аж до гострої декомпенсації кровообігу.

### 3.1.7. Антагоністи рецепторів альдостерону

Доцільність застосування антагоністів альдостерону як нейрогуморальних антагоністів, здатних поліпшувати прогноз хворих з ХСН, має істотне патофізіологічне обґрунтування.

По-перше, було встановлено, що зниження рівня циркулюючого альдостерону під впливом ІАПФ у значній частини хворих з ХСН не досягається або ж

Таблиця 18. Можливі проблеми, пов'язані з титруванням бета-адреноблокаторів, та шляхи їх подолання

Проблеми	Тактичні можливості
Гіпотензія	Рекомендувати прийом ІАПФ та ББ у різний час (звичайно – з інтервалом у 2 год) Тимчасово зменшити дозу ІАПФ Якщо хворий приймає нітропрепарат – зменшити його дозу, розглянути можливість відміни Якщо хворий перебуває в еуволемічному стані – спробувати зменшити дозу діуретика У випадку, якщо ББ – карведилол, рекомендувати приймати його з їжею (уповільнюється абсорбція)
Брадикардія	Якщо хворий приймає дигоксин або аміодарон – зменшити дозу, клінічно оцінити можливість відміни Зменшити дозу ББ Мати на увазі можливість імплантації пейсмейкера
Поглиблення ознак СН (збільшення задишки при ходьбі, поява ортопное, пастозності гомілок)	Переконатися у відсутності самостійних причин для цього (аритмія, дестабілізація ІХС) Якщо є підстави – скоригувати режим споживання рідини/хлориду натрію Збільшити дозу діуретика У разі, якщо останні заходи не ефективні, – зменшити дозу ББ

втрачається з часом (так званий ефект «вислизання» альдостерону) [26]. Це пов'язане з тим, що, окрім ангіотензину II, синтез альдостерону стимулюється й іншими фізіологічними чинниками (адренкортикотропний гормон, підвищення рівня циркулюючого  $K^+$  та ін.).

По-друге, альдостерон є самостійним потужним чинником формування міокардіального фіброзу та дизелектролітемії (гіпокаліємії, гіпомагніємії), які відіграють важливу роль у виникненні потенційно небезпечних для життя шлуночкових аритмій. Нарешті, альдостерон чинить самостійну вазоконстрикторну та барорефлекспригнічуючу дію (останнє є додатковим чинником активації САС).

Теоретична доцільність застосування при ХСН антагоністів альдостерону як нейрогуморальних ан-

тагоністів була підтверджена у двох відомих багаточентрових дослідженнях – RALES (1999) та EPHE-SUS (2003), результати яких дозволили рекомендувати застосування цих антагоністів альдостерону з метою поліпшення довготривалого клінічного прогнозу певних категорій хворих з ХСН.

У дослідженні RALES, в яке увійшло 1663 пацієнти з ХСН III–IV ФК та ФВ ЛШ 35 % і менше, які постійно отримували діуретик та ІАПФ (частина хворих – і ББ), додаткове призначення спіронолактону в дозі 25 мг на добу і його прийом протягом 2 років асоціювали з достовірним зниженням, порівняно з плацебо, смертності від будь-яких причин на 30 %, серцево-судинної смертності – на 29 %, кількості госпіталізацій через прогресування ХСН – на 35 % при невеликому ризику гіперкаліємії (2 %) [27].

Дослідження EPHE-SUS охопило хворих, в яких у гострий період ІМ була виявлена систолічна дисфункція ЛШ (ФВ менше 40 %) у поєднанні з клінічними ознаками застійної СН. Додання між 3-ю та 14-ю добою після ІМ до базисної терапії (ІАПФ – 87 % хворих, ББ – 75 %) селективного антагоніста альдостерону еплеренону<sup>1</sup> (25, а згодом 50 мг на добу) та подальший його прийом упродовж 3 років сприяв зниженню, порівняно з плацебо, смертності від будь-яких причин на 15 %, РСС – на 21 % при відносно невеликому ризику розвитку гіперкаліємії (5,5 %) [28].

Отже, тривале застосування спіронолактону у дозі 25 мг на добу показано, як засіб стандартної терапії, хворим з вираженою ХСН (III–IV ФК). Еплеренон може бути рекомендований з метою покращення довготривалого прогнозу хворим після ІМ з ознаками СН та систолічною дисфункцією ЛШ.

Тривалий прийом антагоністів альдостерону обов'язково має супроводжуватися регулярним контролем рівня  $K^+$  у плазмі: на початку лікування – 2 рази на тиждень, потім – 1 раз кожні 1–2 тижні, після 3 міс терапії – кожні 3 міс. При рівні  $K^+$  5,0–5,5 ммоль/л рекомендують знизити дозу антагоністів альдостерону вдвічі, а при  $K^+$  більше 5,5 ммоль – відмінити препарат [7].

### 3.1.8. Препарати дигіталісу

Ключовим механізмом дії дигіталісу є пригнічення активності сполученого із клітинною мембраною іонного насоса –  $Na^+-K^+-ATP$ -ази.

Пригнічення  $Na^+-K^+-ATP$ -ази у кардіоміоцитах приводить до зростання концентрації іонів  $Ca^{2+}$  у їх цитозолі і відповідно – підвищення скорочувальної здатності міофіламентів (позитивний інотропний ефект).

Пригнічення  $Na^+-K^+-ATP$ -ази в аферентних парасимпатичних волокнах підвищує чутливість артеріальних та передсердних барорецепторів і відповідно – центральний парасимпатичний тонус з одночасним зниженням тонуусу симпатичного. Наслідком цього є зниження секреції вазопресину задньою долею гіпофізу та секреції норадреналіну симпатичними терміналями (виражене помірно). Наслідком зростання активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи під впливом дигіталісу є негативна хронотропна дія та зниження передсердно-шлуночкової провідності, яка є відповідальною за зменшення частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з ФП при застосуванні препаратів цієї групи.

Нарешті, через механізм, пов'язаний з пригніченням  $Na^+-K^+-ATP$ -ази ниркових каналців, дигіталіс пригнічує секрецію реніну [29].

Питання застосування препаратів дигіталісу при ХСН має розглядатися окремо для хворих з ФП та для пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом.

Протягом тривалого часу препарати дигіталісу із успіхом емпірично використовують при миготливій аритмії для нормалізації та контролю частоти шлуночкових скорочень. У хворих з ФП та клінічними ознаками ХСН такий контроль є особливо важливим, оскільки, як показано у низці нетривалих (1–3 міс) плацебо-контрольованих досліджень, він сприяє редукції симптоматики, підвищенню ТФН та якості життя хворих [30, 31]. Хоча плацебо-контрольованих досліджень впливу контролю ритму при ФП за допомогою дигіталісу на довготривалий прогноз виживання хворих з ХСН не проводили (з етичних міркувань), добре відомо, що неконтрольована тахісистоля при ФП є фактором ризи-

<sup>1</sup> В Україні на липень 2004 р. не зареєстрований.

ку виникнення декомпенсації кровообігу і гіршого прогнозу [32]. Тому препарати дигіталісу мають обов'язково (за винятком протипоказань) призначатися усім хворим з ХСН та тахісистоличною формою ФП, незалежно від наявності систолічної дисфункції ЛШ.

Сучасні рекомендації щодо застосування дигоксину у хворих із систолічною ХСН та синусовим ритмом ґрунтуються на даних багаточентрових досліджень PROVED (1991), RADIANCE (1992) і, насамперед, DIG (1992). У перших двох з них було показано, що у групі хворих, де у схемі постійного підтримуючого лікування дигоксин був замінений на плацебо, кількість госпіталізацій з приводу декомпенсованої СН при подальшому спостереженні була вдвічі (PROVED) чи майже в 6 разів (RADIANCE) більшою, ніж у когорті хворих, які лікування дигоксином продовжували. Широко відоме мегадослідження DIG, в яке увійшли 7788 хворих II–III ФК за NYHA із синусовим ритмом, продемонструвало, що тривалий (до 5 років) прийом дигоксину на тлі базисної терапії діуретиком та ІАПФ достовірно не впливав на виживання хворих порівняно з плацебо, проте на 28 % знижував (порівняно з тією ж групою плацебо) кількість госпіталізацій з приводу посилення симптомів СН [33]. Таким чином, було з'ясовано, що у хворих із синусовим ритмом дигоксин впливає на клінічний перебіг ХСН, знижуючи ризик її декомпенсації, але при цьому не збільшує тривалість життя, незважаючи на свої властивості «м'якого» нейрогуморального модулятора (див. вище).

Застосування дигоксину у хворих із синусовим ритмом рекомендується на розсуд лікаря як компонент комплексного лікування хворого у фазі декомпенсації кровообігу, разом з діуретиком та ІАПФ. Після досягнення належної компенсації клініко-гемодинамічного стану після призначення ББ дигоксин може відмінятися, і в його прийомі немає потреби, якщо хворий є клінічно компенсованим (I–II ФК) на тлі підтримуючої терапії оптимізованими дозами ІАПФ, ББ та діуретика. При недостатній компенсації клінічного стану, яку спостерігають,

незважаючи на комбіноване застосування нейрогуморальних антагоністів, дигоксин (у дозі 0,125–0,25 мг на добу) доцільно зберігати у схемі підтримуючого лікування як четвертий препарат.

### Дози та особливості застосування

Дигоксин посідає головне місце серед препаратів дигіталісу при лікуванні ХСН не тільки завдяки даним щодо нього доказової медицини (див. вище), а й збалансованим фармакологічним властивостям (табл. 19).

Таблиця 19. Фармакологічні властивості дигоксину

Абсорбція	60–75 %
Зв'язування з білками плазми	25 %
Час напіввиведення	36 (24–46) год
Шлях елімінації	Нирковий
Початок дії: в/в	5–30 хв
per os	30–90 хв
Пік ефекту: в/в	2–4 год
per os	3–6 год
Тривалість ефекту	2–6 діб

Початок лікування дигоксином з його внутрішньовенного введення є виправданим у пацієнтів з тахісистоличною ФП та ознаками декомпенсації кровообігу. Звичайно вводять внутрішньовенно інфузійно протягом 15–20 хв 0,25 або 0,5 мг препарату (залежно від частоти шлуночкових скорочень, маси тіла та віку пацієнта). При необхідності 0,125–0,25 мг дигоксину можуть бути додатково введені не раніше ніж через 4 год. Потім рекомендований перехід на пероральний прийом препарату.

В усіх інших випадках лікування дигоксином при ХСН починають перорально, одразу з підтримуючої дози (0,125 або 0,25 мг на добу за 1–2 прийоми). Для тривалого підтримуючого лікування хворих з ХСН застосування доз дигоксину вище 0,25 мг не рекомендується, оскільки це може підвищувати ризик виникнення смерті від шлуночкових аритмій. У дослідженні DIG виявлено більш високій ризик смерті порівняно з плацебо в когорті хворих з концентрацією дигоксину у плазмі вище 1,2 нг/мл (відповідає добовим дозам більше 0,25 мг),

який експоненціально наростає зі збільшенням концентрації препарату у плазмі до 2 нг/мл. Відсутність негативного впливу дигоксину на смертність у загальній популяції пацієнтів у дослідженні DIG зумовлений кількісним переважанням у ній хворих, які приймали дигоксин у дозі 0,125–0,25 мг на добу.

Слід пам'ятати, що на відміну від хворих з ФП, у пацієнтів із синусовим ритмом вираженість зниження ЧСС не можна розцінювати як критерій клінічної ефективності дигоксину.

Якщо у пацієнтів з ФП підтримуюча доза дигоксину 0,25 на добу не забезпечує належного контролю ЧСС (нормосистолія), слід не збільшувати її, а досягати зазначеної мети за допомогою комбінування дигоксину з ББ після досягнення еуволемічного стану хворого.

### *Дигіталісна інтоксикація*

При неможливості організму елімінувати препарат дигіталісу пропорційно до його введення виникають ознаки передозування.

Кардіальні ознаки дигіталісної інтоксикації становлять потенційну небезпеку для життя і є добре відомими: шлуночкові аритмії аж до стійкої ШТ або ФШ, суправентрикулярна тахікардія з неповною атріовентрикулярною блокадою, синусова брадикардія, синоатріальні та атріовентрикулярні блокади різного ступеня.

Можливі симптоми з боку шлунково-кишкового тракту: анорексія (рання ознака), нудота, блювота, діарея. З боку нервової системи можуть спостерігатися депресія, порушення орієнтації, парестезії. Рідше зустрічаються офтальмологічні прояви (затуманення або випадіння полів зору, візуалізація предметів у зеленому кольорі). Казуїстичними є симптоми, пов'язані зі стимуляцією естрогенів (гінекомастія, галакторея).

**Профілактика дигіталісної інтоксикації.** Її основою є корекція всіх тих можливих чинників, які зумовлюють зниження елімінації дигоксину. До них належать ниркова недостатність, похилий вік, гіпотиреоз, а також супутній прийом таких препаратів, як

аміодарон, хінідин, верапаміл, пропафенон, флекаїнід.

У хворих з нирковою недостатністю доза дигоксину має бути знижена на 30–70 % (залежно від ступеня порушення азотвидільної функції), а у пацієнтів похилого віку — як правило, вдвічі (по 0,125 мг щодня або через день). При значно вираженій азотемії замість дигоксину можна призначати дигітоксин з печінковим шляхом елімінації. Підтримуюча доза дигітоксину становить 0,07–0,1 мг на добу та зменшується при печінковій недостатності.

Слід при можливості уникати комбінування дигоксину з аміодароном, верапамілом, хінідином, флекаїнідом та пропафеноном, а також не застосовувати зазначені засоби для лікування аритмій, які можуть бути пов'язані з дигіталісною інтоксикацією.

Гіпокаліємія та гіпомagneмія, як чинники електричної нестабільності міокарда, підвищують ризик кардіальних проявів побічної дії дигіталісу (шлуночкові аритмії).

Застосування препаратів дигіталісу у хворих з шлуночковими аритміями високих градацій (III–IV ступеня) не є безпечним, а отже не показане.

### **3.1.9. Антагоністи рецепторів ангіотензину II**

Механізм їх дії полягає у високоселективній повній блокаді тканинних рецепторів до ангіотензину II першого типу (AT<sub>1</sub>-рецептори), через які реалізуються його основні патогенні ефекти при ХСН (див. розділ 1.3., ч. 1). З патофізіологічної точки зору є два мотиви для застосування цієї групи препаратів при такому синдромі. По-перше, утворення ангіотензину II в міокарді та стінці судин відбувається не тільки через АПФ, а й через інші (не АПФ-залежні) шляхи, що опосередковуються низкою інших ензимів. Саме з цим механізмом пов'язують так званий феномен «вислизання» ангіотензину II, який полягає у поступовому поверненні його концентрації у плазмі до початкових значень у процесі тривального прийому ІАПФ [34].

По-друге, ті з побічних ефектів ІАПФ, які в принципі не можна подолати — кашель та ангіоневро-



тичний набряк, — пов'язані не з блокадою ангіотензину II, а з брадикаїнінпотенціуючою «гілкою» їх дії.

Таким чином, теоретичне підґрунтя для клінічного застосування АРА<sub>II</sub> полягає у досягненні повної блокади ефектів ангіотензину II при одночасному подоланні найбільш значущих проявів їх побічної дії.

Сучасний погляд на застосування АРА<sub>II</sub> базується на результатах трьох великих багатоцентрових досліджень — ELITE-II (2000), ValHeFT (2001) та CHARM (2003), в яких було проведено порівняння, що:

1) АРА<sub>II</sub> подібно до ІАПФ покращують прогноз виживання хворих із «систолічною» ХСН порівняно з плацебо (CHARM [35]).

2) АРА<sub>II</sub> не мають переваги перед ІАПФ щодо сприятливого впливу на виживання хворих із «систолічною» ХСН (ELITE II [36]).

3) комбінування АРА<sub>II</sub> з ІАПФ не приводить до додаткового зниження смертності хворих, але достовірно знижує кількість повторних госпіталізацій з приводу СН (ValHeFT [37], CHARM [38]).

Не до кінця з'ясованим на сьогодні залишається питання клінічної виправданості приєднання АРА<sub>II</sub> до комбінованого лікування ІАПФ і ББ, оскільки в одному з досліджень (ValHeFT) така потрійна комбінація навіть погіршувала прогноз виживання хворих, в іншому ж (CHARM) — не впливала на нього.

Таким чином, АРА<sub>II</sub>:

а) повинні призначатися у тих випадках, коли клінічна непереносність ІАПФ проявляється кашлем або ідіосинкразією (ангіоневротичний набряк);

б) можуть додаватися до ІАПФ з метою покращення клінічного перебігу ХСН у випадках непереносності ББ.

АРА<sub>II</sub> не повинні призначатися при ХСН раніше, ніж ІАПФ, та замінювати їх у хворих, які нормально переносять ІАПФ.

Контроль таких можливих побічних ефектів блокади ангіотензину II, як гіпотензія, азотемія та гіперкаліємія, здійснюється при прийомі АРА<sub>II</sub> аналогічно до того, як і при прийомі ІАПФ.

З огляду на те, що дані доказової медицини, які лягли в основу рекомендацій із застосування АРА<sub>II</sub>

при ХСН, отримані в результаті відповідних досліджень лозартану, валсартану та кандесартану, саме ці АРА<sub>II</sub> бажано застосовувати у таких хворих. Початковими дозами для лозартану є 12,5 мг 1 раз на добу, валсартану — 40 мг двічі на добу, кандесартану — 4 мг 1 раз на добу. Далі при адекватній переносності дози збільшують вдвічі кожних 2 тижні до цільових (для лозартану — 100 мг на добу, валсартану — 320 мг на добу, кандесартану — 32 мг на добу). Втім, з огляду на унітарний характер механізму дії АРА<sub>II</sub> (селективна блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторів), чинні Європейські та Американські рекомендації з лікування СН [7, 39] допускають застосування й інших препаратів цієї групи (табл. 20).

Таблиця 20. Дози антагоністів рецепторів ангіотензину II при лікуванні хронічної серцевої недостатності

Препарат	Терапевтичні дози, мг на добу
Лозартан	50–100
Валсартан	160–320
Кандесартан	16–32
Ірбесартан	150–300
Телмісартан	40–80
Епросартан	400–800

Алгоритм застосування основних засобів патогенетичної терапії ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ наведено в табл. 21.

### 3.1.10. Антитромботичне лікування

Оскільки непрямі антикоагулянти (варфарин) при тривалому застосуванні знижують ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень, а саме мозкового інсульту, у хворих з ФП [40, 41], вони показані усім хворим з ХСН та наявністю постійної форми ФП [7, 39]. Окрім цього, постійний профілактичний прийом непрямих антикоагулянтів показаний після тромбоемболій будь-якої локалізації незалежно від ритму (ФП або синусовий), а також у хворих з неперованим мітральним стенозом.

Важливим чинником достатньої ефективності і, водночас, мінімізації ризику лікування непрямыми антикоагулянтами є стабільне підтримання міжнародного нормалізованого співвідношення (MNR) у

Таблиця 21. Основні засоби патогенетичної фармакотерапії ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ: алгоритм застосування

Функціональний клас хворого	ІАПФ	Діуретики	Калієві діуретики	ББ	Антагоністи альдостерону у невеликих дозах	Препарати дилітативу	АРА <sup>II</sup>
I (безсимптомна дисфункція ЛШ)	Показані	Не показані	Не показані	Після ІМ	Не показані	Показані при ФП	Не показані
II	Показані	Показані	При корекції гіпокаліємії	Показані	Не показані	Показані а) при ФП б) *	а) при переносності ІАПФ або б) при переносності ББ
III–IV	Показані	Показані, можлива комбінація	При корекції гіпокаліємії	Показані	Показані	Показані	а) при переносності ІАПФ або б) при переносності ББ
IV (кінцева стадія ХСН)	Показані	Показані, можлива комбінація	При корекції гіпокаліємії	Показані	Показані	Показані	а) при переносності ІАПФ або б) при переносності ББ

**Примітка.** \* – у хворих із синусовим ритмом, які перейшли у II ФК з III–IV в результаті терапії, що включала препарат дилітативу.

межах 2,0–3,0 або, у крайньому випадку, (за неможливості визначення) протромбінового індексу у межах 50–65 %.

Оскільки на сьогодні не існує серйозних доказів ефективності антитромботичного лікування щодо первинної профілактики тромбоемболій у хворих з ХСН та синусовим ритмом, а також з внутрішньо-серцевими тромбами, зазначене лікування цим категоріям хворих не показано. Тривалий прийом аспірину (100–160 мг на добу) пацієнтам з ХСН показаний у двох випадках: а) як вимушена альтернатива необхідним для пацієнта непрямим антикоагулянтам при наявності до них протипоказань; б) як компонент стандартної терапії у хворих після ІМ. До проведення спеціально спланованих досліджень впливу аспірину на прогнозуючу ефективність ІАПФ у пацієнтів з ХСН немає достатніх підстав не рекомендувати поєднання зазначених засобів у цієї категорії хворих.

Оскільки введення низькомолекулярних гепаринів знижує, порівняно з плацебо, ризик виникнення глибоких венозних тромбозів у тривало імібілізованих хворих [42], доцільно застосовувати їх з цією метою у тих пацієнтів з тяжкою ХСН, які перебувають переважно на постільному режимі [7].

### 3.1.11. Профілактика раптової серцевої смерті у хворих з хронічною серцевою недостатністю

Розрізняють первинну та вторинну профілактику РСС. Первинна профілактика РСС – це комплекс фармакотерапевтичних та інших заходів, спрямованих на запобігання РСС у тих пацієнтів, які мають підвищений ризик її виникнення, але не мають в анамнезі реанімаційних заходів з приводу фібриляції/тріпотіння шлуночків чи гемодинамічно неефективної стійкої ШТ.

Про безперечну важливість первинної профілактики РСС у хворих з дисфункцією ЛШ свідчать такі дані. Виявлення у хворого після ІМ більше 10 шлуночкових екотопічних скорочень на 1 годину свідчить про підвищення ризику виникнення аритмічної смерті в 4 рази, а поєднання цієї ознаки зі зниже-

ною (менше 40 %) ФВ ЛШ збільшує ймовірність РСС у 16 разів [43].

Вторинна профілактика передбачає здійснення відповідних заходів із запобігання РСС у осіб, яких було успішно реанімовано після раптової зупинки кровообігу.

Дані доказової медицини щодо здатності нейрогуморальних антагоністів запобігати РСС у хворих з СН узагальнені у табл. 22.

Таблиця 22. Здатність нейрогуморальних антагоністів запобігати раптовій серцевій смерті у хворих з серцевою недостатністю

Групи засобів, відповідні багатоцентрові дослідження	Препарат	Зниження ризику РСС порівняно з групою плацебо, %
<b>ІАПФ</b> VHeFT <sub>II</sub> (1991) AIRE (1993) TRACE (1996)	Еналаприл Раміприл Трандолаприл	38 30 24
<b>ББ</b> (базисна терапія включала ІАПФ) USCP (1996) CIBIS-II (1999) MERIT-HF (1999)	Карведилол Бісопролол Метопролол CR/XL	56 44 41
<b>Антагоністи рецепторів альдостерону</b> (базисна терапія включала ІАПФ та у частини хворих – ББ) RALES (1999) EPHESUS (2003)	Спіронолактон Еплеренон	29 21

Як видно з табл. 22, комбіноване застосування нейрогуморальних антагоністів у пацієнтів з систолічною дисфункцією ЛШ істотно знижує ймовірність РСС. Утім, навіть за цієї умови, ризик виникнення останньої у зазначених пацієнтів лишається підвищеним. У такій ситуації викликає інтерес **антиаритмічна стратегія**, яка теоретично здатна забезпечити подальший прогрес у цьому напрямку.

Одним з багатоцентрових досліджень доведено, що антиаритмічні засоби І класу (ІА-хінідин, новокаїнамід, ІВ-етmozин/морицизин) та ІС-(флекаїнід)

істотно збільшують ризик виникнення РСС у хворих після ІМ, особливо із систолічною дисфункцією ЛШ [44, 45]. Аналогічні дані отримані щодо антиаритмічного агента ІІІ класу d-соталолу («чистий» блокатор калієвих каналів без бета-адреноблокуючої активності, на відміну від більш відомого d-l-соталолу) [46].

Вивчений у багатоцентровому дослідженні DIAMOND-CHF новий блокатор калієвих каналів дофетилід при тривалому прийомі не підвищував е і не знижував ризик РСС [47].

Єдиним з фармакологічних засобів, щодо якого отримані дані про зниження ризику РСС у пацієнтів з ХСН, є аміодарон. У метааналізі 13 плацебо-контрольованих досліджень, що охопили загалом 6553 хворих із шлуночковими аритміями високих градаций, виявилось, що тривалий (0,5–2,5 року) прийом аміодарону (у дозах 150–400 мг на добу) асоціювався із достовірним зниженням РСС на 29 %, у тому числі у підгрупах хворих з маніфестованою ХСН – на 23 %, з ФВ ЛШ менше 35 % – на 27 % при ІІІ–ІV ФК за NYHA – на 24 % [48]. Аналіз бази даних найбільших багатоцентрових досліджень аміодарону – EMIAT та SAMIAT, які увійшли у зазначений метааналіз, показав, що редуруючий вплив аміодарону на частоту виникнення серцевої та аритмічної смерті виявився найбільшим у когорті хворих, де аміодарон додавали до терапії, яка включала ББ [49].

З огляду на наведені дані, тривалий прийом аміодарону з метою первинної профілактики РСС показаний лише тим хворим з ХСН, у яких, незважаючи на комбіноване застосування оптимізованих доз ІАПФ і ББ, за відсутності глікозидотерапії на рутинній ЕКГ або за даними ХМ ЕКГ зберігаються потенційно небезпечні шлуночкові аритмії. Враховуючи потенційну токсичність аміодарону (можливість побічної дії у вигляді гіпо- або гіпертиреозу, гепатиту, легеневого фіброзу або нейропатії), його підтримуючі дози мають становити не більше 200–300 мг на добу.

Висока доцільність використання імплантованих автоматичних кардіовертерів-дефібриляторів (ІКД) з

метою первинної профілактики аритмічної смерті у хворих, які перенесли ІМ, з вираженою систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ менше 30 %) була продемонстрована у масштабному (понад 1200 хворих) багатоцентровому дослідженні MADIT-II (2002). Застосування ІКД (імплантувався без урахування реестрації шлуночкових аритмій) додатково до стандартної медикаментозної схеми лікування впродовж 20 міс зумовлювало достовірно меншу (на 28 %) частоту летальних випадків порівняно з групою хворих, які отримували лише стандартну фармакотерапію [50]. Одночасно слід зазначити, що у хворих з ДКМП тривале (3–6 років) застосування ІКД додатково до стандартного лікування не покращувало їх виживання (дослідження САТ, 2002) і не продемонструвало різниці щодо частоти летальних випадків при його порівнянні з аміодароном (дослідження AMIOVIRT, 2003) [51, 52].

Пріоритет використання ІКД у вторинній профілактиці аритмічної смерті у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ є очевидним (доведений у багатоцентрових дослідженнях AVID (1997) та CASH (2000)) [53, 54].

Сучасний алгоритм профілактики РСС у хворих із систолічною дисфункцією (на базі рекомендацій Європейського товариства кардіологів [55]) наведений у табл. 23.

Таблиця 23. Рекомендовані засоби профілактики раптової серцевої смерті у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка

Категорія пацієнтів	Засоби первинної профілактики		Засоби вторинної профілактики	
	провідні (I ряду)	допоміжні (II ряду)	провідні (I ряду)	допоміжні (II ряду)
Перенесений ІМ з ФВ ЛШ < 40 %	ББ; ІАПФ; антагоністи альдостерону	аміодарон; ІКД (при ФВ ЛШ < 30 %)	ІКД	аміодарон; ББ
ДКМП	ІАПФ; ББ	антагоністи альдостерону; аміодарон	ІКД; ІАПФ; ББ	антагоністи альдостерону; аміодарон

### 3.1.12. Лікування пацієнтів з безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка

До цієї клінічної групи належать хворі, в яких за даними інструментального дослідження виявлена знижена величина ФВ ЛШ, але які не звертаються до лікаря з приводу типових для СН скарг, не мають явних об'єктивних ознак застійної СН та не отримують лікування з приводу ХСН.

Хоча в різних епідеміологічних дослідженнях використовували різні критерії систолічної дисфункції ЛШ, на сьогодні найбільш розповсюдженим її ехокардіографічним критерієм є величина ФВ ЛШ менше 40 %. Поширеність визначеної за даним критерієм безсимптомної дисфункції (БСД) ЛШ у популяції дорослих людей коливається, за даними різних досліджень, від 0,9 до 3,4 %, що є зіставним із поширеністю клінічно вираженої ХСН. Поширеність БСД ЛШ є істотно вищою серед чоловіків (у 2–4 рази порівняно з жінками), серед осіб похилого віку та у пацієнтів з раніше встановленим діагнозом ІХС (4–8,5 %) [56, 57].

При проспективному спостереженні щорічно реєструють виникнення клінічно вираженої СН у 5–20 % пацієнтів з БСД ЛШ, і щорічно вмирає 5,1–10,5 % осіб з БСД ЛШ [57]. Зазначений рівень смертності займає проміжне місце між рівнями смертності, які реєструють у пацієнтів, що перенесли ІМ і мають збережену ФВ ЛШ, та у хворих з клінічно манифестованою систолічною дисфункцією ЛШ [58].

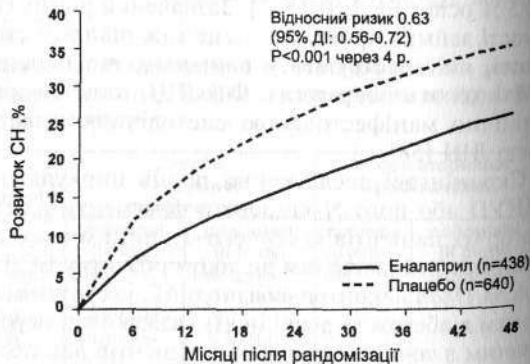
Скринінгові дослідження рівнів циркулюючого МНУП або його N-кінцевого фрагменту у певних когортах пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями з підвищеним ризиком розвитку БСД ЛШ (після ІМ, з неконтрольованою АГ, із супутнім цукровим діабетом та деякі інші) вважаються перспективним з точки зору відбору пацієнтів для подальшого ехокардіографічного дослідження [59, 60].

З огляду на високу ймовірність трансформації БСД ЛШ у клінічно виражену СН з її істотно гіршим прогнозом, пріоритетним завданням є призначення пацієнтам з БСД ЛШ лікування, здатного змен-



шити її прогресування та запобігти появі клінічних симптомів ХСН.

Спеціально сплановані клінічні дослідження з цього питання із залученням достатньої кількості пацієнтів на теперішній день проведені тільки для однієї групи препаратів, а саме ІАПФ. У відомому багаточентровому дослідженні SAVE (1992), в яке були включені пацієнти переважно з БСД ЛШ після ІМ, тривалий прийом каптоприлу асоціювався зі зниженням кількості госпіталізацій з приводу клінічно вираженої СН на 22 % [13]. Найбільш вагомими результатами щодо впливу ІАПФ на клінічний прогноз пацієнтів з БСД ЛШ були отримані в дослідженнях SOLVD Prevention (1992) та ретроспективному субдослідженні X-SOLVD (2003). У так зване профілактичне дослідження SOLVD (SOLVD Prevention) було включено 4228 пацієнтів з БСД ЛШ, половина з яких отримувала еналаприл у дозі 10 мг двічі на добу (з попереднім клінічним титруванням, починаючи з початкової дози 2,5 мг двічі на добу), а друга половина – плацебо. Подальше тривале (близько 4 років) спостереження пацієнтів продемонструвало виражене (на 37 %) та достовірне зниження ризику розвитку СН у пацієнтів, які приймали еналаприл, порівняно з групою плацебо (рис. 13).



The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992;327:685-691

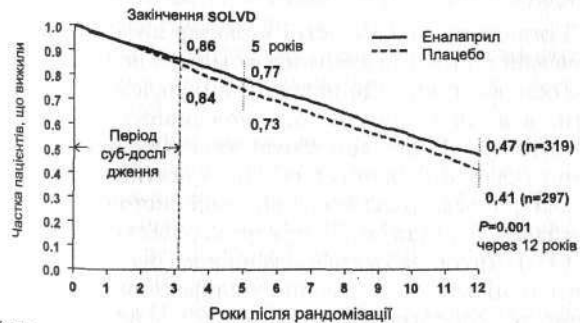
Рис. 13. Розвиток серцевої недостатності у профілактичному субдослідженні SOLVD.

Окрім того, прийом еналаприлу порівняно з плацебо супроводжувався достовірно меншою частотою розвитку нестабільної стенокардії та ІМ (відповідно на 14 та 24 %).

В унікальному за своїм дизайном ретроспективному субдослідженні X-SOLVD простежено вплив застосування еналаприлу упродовж 4 років на подальшу «клінічну долю» пацієнтів, з урахуванням того, що після закінчення дослідження SOLVD хворі групи плацебо було переведені на подальше постійне лікування еналаприлом. Спостереження за пацієнтами впродовж наступних 8 років (вдалося простежити долю майже всіх досліджуваних) показало, що виживання хворих, які почали приймати еналаприл ще до появи клінічних ознак СН, з часом почало зростати порівняно з хворими, які приймали плацебо, з відповідно достовірною різницею через 12 років загального спостереження (рис. 14) [61].

Зазначеної різниці досягнуто за рахунок показника смертності саме від серцево-судинних причин, оскільки смертність у зазначених хворих від некардіальної патології достовірно не відрізнялася. За розрахунковими даними (X-SOLVD), раннє призначення еналаприлу в дослідженні SOLVD Prevention привело до зростання середньої тривалості життя на 9,2 міс.

Таким чином, призначення та постійний прийом ІАПФ (з формальних позицій доказової медицини – еналаприлу) є необхідним стандартом лікування



Jong et al. Lancet 2003;361:1643-1648

Рис. 14. Виживання хворих упродовж 12 років у профілактичному дослідженні SOLVD (X-SOLVD).



пацієнтів з доклінічною систолічною дисфункцією ЛШ.

Незважаючи на відсутність спеціально спланованих відповідних досліджень, є підстави прогнозувати, що додання ББ до терапії ІАПФ у хворих з БСД ЛШ сприятиме подальшому покращенню клінічного прогнозу таких хворих, подібно до того, як це має місце при комбінуванні зазначених засобів у хворих з клінічно маніфестованою ХСН. Вагомим аргументом на користь такої точки зору можна вважати результати багатоцентрового дослідження CAPRICORN. Вони показали, що додання хворим з компенсованою гемодинамікою, але зі зниженою ФВ ЛШ (менше 40 %) у гострий період ІМ до базисної терапії інгібітором АПФ бета-адреноблокатора карведилолу та подальший тривалий (у середньому 1,3 роки) прийом останнього асоціювався із достовірним зниженням загальної смертності на 23 %, нефатального ІМ — на 41 % порівняно з групою хворих, які замість карведилолу отримували плацебо [63]. У чинних Європейських рекомендаціях з лікування ХСН передбачене комбінування ІАПФ і ББ як стандартний підхід у пацієнтів з БСД ЛШ, що перенесли ІМ.

### 3.2. Лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка

З огляду на можливості і характер лікування зазначений клінічний контингент можна розділити на дві основні групи. До першої з них належать пацієнти, в яких є принципова можливість усунення симптомів СН шляхом хірургічної корекції її причини (клапанні вади серця, констриктивний перикардит, передсердна міксма, брадисистолії, що потребують імплантації електрокардіостимулятора (ЕКС)). Друга, набагато численніша, група представлена пацієнтами з клінічно маніфестованою ХСН різного нозологічного походження з нормальною (50 % і більше) або субнормальною (40–50 %) ФВ ЛШ, у яких немає можливості проведення хірургічної корекції і головною лікувальною стратегією є

медикаментозне лікування. У більшості таких хворих провідну роль у походженні симптомів СН відіграє діастолічна дисфункція ЛШ (гіпертензивне серце, ішемія, ГКМП, тахісистоїї). Окремо виділяють ізольовану правошлуночкову недостатність, зумовлену легеневою гіпертензією різного походження (див. розділ).

Оскільки дані доказової медицини (тобто спеціально спланованих завершених плацебо-контрольованих багатоцентрових досліджень) щодо сприятливого впливу сучасних медикаментозних засобів на клінічний прогноз діастолічної/переважно діастолічної ХСН вкрай обмежені, сучасні рекомендації для лікування таких хворих базуються на патофізіологічних передумовах та результатах обмежених досліджень клінічної фармакодинаміки відповідних медикаментозних засобів.

**1. Контроль артеріального тиску на цільовому рівні.** Його важливість може бути мотивована такими положеннями:

- а) більшість випадків діастолічної ХСН пов'язана з наявністю АГ [64];
- б) саме по собі підвищення АТ є чинником зниження активної релаксації ЛШ [65, 66];
- в) гіпертрофія ЛШ, що зумовлена його перевантаженням опором, асоціюється з порушенням його пасивно-еластичних властивостей і, відповідно, діастолічної піддатливості [66, 67];
- г) у хворих з АГ нормалізація АТ є однією з передумов регресу гіпертрофії ЛШ [68];
- д) адекватна антигіпертензивна терапія приводить до зменшення частоти виникнення клінічно вираженої ХСН [69].

**2. Підтримання нормальної ЧСС** з метою покращення діастолічного наповнення шлуночків.

**3. Відновлення синусового ритму у хворих з ФП** з метою підвищення серцевого викиду за рахунок відновлення передсердної складової діастолічного наповнення ЛШ [70, 71].

**4. Усунення (запобігання) ішемії міокарда** за допомогою ББ (за непереносності останніх — верапаміду або дилтіазему) або шляхом хірургічної реваскуляризації ЛШ.

5. Усунення застійних явищ у малому (інколи також і великому) колі кровообігу за допомогою петльових діуретиків є важливим компонентом симптоматичної терапії таких хворих. У той же час, це вимагає певної обережності, оскільки за умов форсованого діурезу подальше зменшення діастолічного наповнення шлуночків може зумовлювати зниження серцевого викиду і, відповідно, системного АТ (насамперед у хворих з рестриктивними ураженнями міокарда та з ГКМП).

Застосування нітратів при стенокардії у хворих з діастолічною ХСН виправдане, але також має бути зваженим, враховуючи можливість зниження серцевого викиду внаслідок зменшення діастолічного наповнення шлуночків (гемодинамічний механізм, аналогічний у такому випадку до дії діуретиків).

При наявності об'єктивізованих інструментальними методами порушень релаксації ЛШ не показано застосування серцевих глікозидів через можливість поглиблення зазначених порушень унаслідок здатності цього класу засобів збільшувати концентрацію вільного внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ .

Таблиця 24. Медикаментозні засоби та потенційні механізми їх терапевтичної дії у хворих з діастолічною ХСН

Класи препаратів	Механізми терапевтичного впливу
ІАПФ* Антагоністи АТ <sub>1</sub> -рецепторів**	Регрес гіпертрофії та фіброзу ЛШ Антигіпертензивна дія Покращення активної релаксації ЛШ
ББ***	Подовження періоду діастолічного наповнення Антишемічна дія Антигіпертензивна дія
Недигідропіридинові антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем)	Покращення активної релаксації ЛШ Антишемічна дія Антигіпертензивна дія
Діуретики	Усунення застійних явищ у малому (великому) колі кровообігу

Примітки. \* – не показані при ГКМП, рестриктивній КМП; \*\* – у багатоцентровому дослідженні SHARM (2003) кандесартан достовірно знижував, порівняно з плацебо, частоту госпіталізацій з приводу СН [38]; \*\*\* – не потребують такої жорсткої (новільної) схеми титрування, як у хворих на ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ.

Класи фармакологічних засобів, що рекомендовані до застосування у хворих з діастолічною/переважно діастолічною ХСН, та потенційні механізми їх терапевтичного ефекту у таких хворих наведені у табл. 24.

Терапія хворих з декомпенсованим легеневим серцем становить окрему міждисциплінарну проблему, висвітлення якої виходить за межі цього видання. Сучасні підходи до лікування таких пацієнтів передбачають застосування петльових та калійзберігаючих діуретиків, оксигенотерапії, вазодилаторів (диференційовано), інгаляційного оксиду азоту, простагландинів, антагоністів рецепторів ендотеліну-1 [72].

### Лікування

1. Timmis A. Heart Failure // Churchill Livingstone. – 2003. – 162 p.
2. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology Recommendations for Exercise Testing in Chronic Heart Failure patients // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 125-135.
3. Brater D.C. Diuretic therapy // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 387-395.
4. Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure // Cardiology. – 1994. – Vol. 84 (Suppl. 2). – P. 115-123.
5. Anand I.S., Florea V.G. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards // Eur. Heart. J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. G). – P. 8-18.
6. Donnans T.P., van Megel I.I., Gerlag P.G. et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure bolus injection versus continuous infusion // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1998. – Vol. 28 – P. 376-382.
7. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. W.J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen) // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.
8. Scholkens B.A., Landgraph W. ACE inhibition and atherogenesis // Can. J. Physiol. Pharmacology. – 2002. – Vol. 80. – P. 354-359.
9. Воронков Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-лет-

ная история с продолжением // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 2. – С. 5-9.

9a. *Malfatto G., Branzi G., Gritti S.* Different baseline sympathovagal balance and cardiac responsiveness in ischemic and non ischemic congestive heart failure // *Eur. J. Heart Failure.* – 2001. – Vol. 3. – P. 197-202.

10. *Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B.* et al. for the Carvedilol Prospective Randomise Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1651-1658.

11. *Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S.* et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 303-310.

12. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.

13. *Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A.* et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 669-677.

14. TRACE: Torp-Petersen C., Kober L., Carlsen J. Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation Study // *Amer. Heart J.* – 1996. – Vol. 132. – P. 235-243.

15. AIRE: The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors in acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // *Lancet.* – 1993. – Vol. 42. – P. 821-828.

16. *Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N.* et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1349-1355.

17. *Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B.* et al. for the Carvedilol Prospective Randomize Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1651-1658.

18. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.

19. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XR Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 2001-2007.

20. *Mc Murray J.J.V., Kendall M.J.* Beta-blockers in Heart Failure / Martin Dunitz. – London, 2002. – 108 p.

21. *Packer M., Antonopoulos G.V., Berlin J.A.* et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of meta-analysis // *Amer. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 899-907.

22. ATRAMI Investigators La Rovere M.T., Bigger J.T. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total mortality after myocardial infarction // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 478-484.

23. *Воронков Л.Г., Богачова Н.В.* Клініко-гемодинамічні ефекти лікування карведилолом хворих з хронічною серцевою недостатністю: зв'язок лабораторних показників і параметрів вегетативної регуляції серцевого ритму // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. – № 2. – С. 93-96.

24. *Feuerstein G.Z., Poste G., Ruffolo R.R.* Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure // *Drugs Today.* – 1993. – Vol. 31. (Suppl. F). – P. 1-23.

25. *Cleland J.G.F., Pennell D.J., Ray S.G.* et al. on behalf of the CHRISTMAS (Carvedilol Hibernation Reversibbe Ischaemia Trial: Marker of Success) investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1421.

26. *Mac Fayden R., Lee A.F., Morton J.J.* et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure // *Heart.* – 1999. – Vol. 82. – P. 57-61.

27. *Pitt B., Zannad F., Remme W.J.*, et al. The effect of spironolactone on mortality in patients with severe heart failure // *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators* // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.

28. *Pitt B., Remme W., Zannad F.* et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – Vol. 348. – P. 1309-1321.

29. *Covit A.B., Shaer G.J. Sealey J.E.* et al. Suppression of renin-angiotensin system by intravenous digoxin in chronic congestive heart failure // *Amer. J. Med.* – 1983. – Vol.75. – P. 445-447.

30. *Dobbs S.M., Kenyon W.I., Dobbs R.J.* Maintenance digoxin after an episode of heart failure: placebo-controlled trial in outpatients // *Brit. Med. J.* – 1977. – Vol. 1. – P. 749-752.

31. *Lee D.C., Johnson R.A., Bingham J.B.*, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo // *New Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 306. – P. 699-705.

32. *De Ferrari G.M., Tavazzi L.* The role of arrhythmias in progression of heart failure // *Eur. J. Heart Failure.* – 1999. – Vol. 1. – P. 35-40.

33. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 525-533.

34. *Roig E., Perez-Villa F., Morales M.* et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 53-57.

35. *Granger C.B., Mc Murray J.J.V., Yusuf S.* et al. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM – Alternative Trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 772-777.

36. *Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R.* et al. on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1582-1587.

37. *Cohn J.N., Tognoni G.* A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1667-1675.

38. *Mc Murray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K.* et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with ACE inhibitor: the CHARM – Added Trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 767-771.

39. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology/American

Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – 2001, by the ACC/AHA, Inc. – 55 p.

40. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials // *Arch. Intern Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 1499-1457.

41. *Shivkumar K., Jafri S.M., Gheorghide M.* Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: a review of randomized trials with special reference to the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) Trial // *Progr. Cardiovasc. Dis.* – 1996. – Vol. 38. – P. 337-342.

42. *Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y.* et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 793-800.

43. *Bigger T.T., Fleiss J.L., Kleiger R.* et al. The Multicenter Postinfarction Research Group. The relationships among ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction // *Circulation.* – 1984. – Vol. 69. – P. 250-258.

44. *Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B.* et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 781-788.

45. *Flaker G.C., Blackshear I.L., Mc Bride R.* et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1992. – Vol. 20. – P. 527-532.

46. *Waldo A.L., Camm A.J., De Ruyter H.* et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 7-12.

47. *Pitt B., Zannad F., Remme W.J.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.

48. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 1417-1424.



49. *Kennedy H.L.* Beta-blocker prevention of proarrhythmia and proischemia: clues from CAST, CAMIAT, and EMIAT // *Amer. J. Cardiology.* – 1997. – Vol. 80. – P. 1208-1211.

50. *Moss A.J., Zareba W., Hall W.J.* et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 877-883.

51. *Bansch D., Antz M., Boczor S.* et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy; the Cardiomyopathy Trial (CAT) // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1453-1458.

52. *Strickberger S.A., Hummel J.D., Barlett T.G.* et al. Amiodarone vs implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1707-1712.

53. *Domanski M.J., Sakseena S., Epstein A.E.* et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1999. – Vol. 34. – P. 1090-1095.

54. *Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S.* et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1297-1302.

55. *Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C.* et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 13-15.

56. *Mc Donagh T.A., Morrison C.E., Lawrence A.* et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in urban population // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 829-833.

57. *Wang T.J., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S.* The epidemiology of «asymptomatic» left ventricular systolic dysfunction, implications for screening // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 907-916.

58. *Flather M.D., Yusuf S., Kober L.* et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data

from individual patients. ACE – Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1575-1581.

59. *Nielsen O.W., Mc Donagh T.A., Robb S.D., Dargie H.J.* Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2003. – Vol. 41. – P. 113-120.

60. *Cowie M.R., Jourdain P., Maisel A.* et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1710-1718.

61. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 685-691.

62. *Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F.* et al. Effect of enalapril on 12-year survival life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1843-1846.

63. *Dargie H.J.* Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1385-1390.

64. Heart Failure. Contemporary Diagnosis and management / Eds. Greenberg B.H., Hermann D.D. – Handbook in Health Care Co, Pennsylvania, 2003. – 312 p.

65. *Szlachic J., Tuban I.F., O'Kelly B., Massie B.M.* Correlates of diastolic filling abnormalities in hypertension. A doppler echocardiographic study // *Amer. Heart J.* – 1990. – Vol. 120. – P. 386-391.

66. *Мазур Н.А.* Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология, патогенез) // *Росс. кардиол. журнал.* – 2002. – № 2. – С. 58-61.

67. *Mandinov L., Eberli F.R., Seiler C.* et al. Diastolic heart failure // *Cardiovasc Res.* – 2000. – Vol. 45. – P. 813-825.

68. *Сіренко Ю.М.* Артеріальна гіпертензія 2001. – К.: Моріон. – 2001. – 176 с.

69. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists's Collaboration. Effects of different blood-pressure – lowering regimens on major cardiovascular events: results of pros-



pectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet*. – 2003. – Vol. 4362. – P. 1527-1535.

70. Yu C.M., Wang Q., Lau C.P. et al. Reversible impairment of left and right ventricular systolic and diastolic function during short-lasting atrial fibrillation in patients with an implantable atrial defibrillator: a tissue Doppler imaging study // *Pacing Clin. Electrophysiology*. – 2001. – Vol. 24. – P. 979-988.

71. Ageja B.J., Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 659-663.

72. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце: современные классификационные, диагностические и лечебные подходы // *Мистецтво лікування*. – 2004. – № 1. – С. 42-50.

#### 4. ГОСТРА ДЕКОМПЕНСАЦІЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЇЇ ЛІКУВАННЯ

Робочий діагноз **гострої серцевої недостатності (ГСН)** встановлюється у випадках раптової або швидкої (впродовж терміну менше 7 діб) появи істотно виражених ознак венозного застою з відповідною об'єктивною симптоматикою у стані спокою або шоку, коли немає очевидних екстракардіальних причин.

Як відомо, ГСН може виникати вперше (*de novo*) або епізодично у пацієнтів, що не страждали на ХСН (табл. 25). Утім більшість (до 80 %) випадків гострої декомпенсації серця є наслідком погіршення гемодинаміки саме у останньої категорії хворих [1].

*Таблиця 25. Можливі причини виникнення ГСН у хворих, що не страждають на ХСН*

Гострий інфаркт міокарда
Гіпертензивний криз
Тахікардії
Токсемія, насамперед, септична
Гостра аортальна або мітральна недостатність унаслідок деструкції клапана при бактеріальному ендокардиті
Розрив папілярних м'язів або міжшлуночкової перегородки
Відрив <i>chordae tendinae</i>
Гострий дифузний міокардит

У Великобританії серед усіх причин госпіталізації у системі охорони здоров'я частка ГСН становить майже 5 %, з госпітальною летальністю – близько 20 % [2].

Серед хворих з гостро декомпенсованою ХСН більшість становлять пацієнти з систолічною дисфункцією та дилатацією ЛШ, частка яких становить, за різними даними, від 72 до 87 %. Утім до 25 % таких хворих мають відносно збережену (більше 40 %) ФВ ЛШ [3].

Враховання можливих чинників виникнення декомпенсації кровообігу у хворих з ХСН (табл. 26) вважається важливим, принаймні, з двох причин. По-перше, це є однією з передумов правильного ведення хворого вже на початковому етапі лікування. По-друге, виявлення таких чинників у кожному конкретному випадку допомагає зробити необхідні індивідуальні акценти в рекомендаціях щодо подальшого амбулаторного ведення пацієнта перед майбутньою випискою зі стаціонару.

Таблиця 26. Чинники, що сприяють декомпенсації клінічного стану хворих з ХСН

ІМ, дестабілізація ІХС
Неконтрольована АГ
Суправентрикулярні тахікардії, насамперед ФП
Стойка ШТ
Вірусні інфекції, загострення хронічних бронхообструктивних захворювань
Гостра пневмонія
Тромбоемболія легеневої артерії
Прогресування ниркової або печінкової недостатності
Декомпенсація цукрового діабету
Виникнення або прогресування анемії
Виникнення або прогресування дисфункції щитовидної залози
Вагітність
Зловживання алкоголем
Недотримання рекомендацій щодо прийому фармпрепаратів
Недотримання рекомендацій щодо питного режиму, режиму фізичної активності
Неадекватно призначена підтримуюча терапія
Ятрогенія (напр.: призначення ліків зі списку, що протипоказані при ХСН; масивна інфузійна терапія з приводу супутнього захворювання без урахування наявності у хворого ХСН тощо)

Для хворих з гострою декомпенсацією серця характерні три основні клінічні стани: кардіогенний

шок при гострому ІМ (2,5–8 %), кардіогенний набряк легенів різної етіології (13–14 %) та синдром низького серцевого викиду із застійними явищами в обох колах кровообігу у хворих з ХСН (близько 80 %). Оскільки висвітлення питань патогенезу і кардіогенного шоку і ведення таких пацієнтів при ІМ не входить у завдання цієї книги, далі йтиметься про лікування хворих з двома останніми формами ГСН.

Актуальність проблеми лікування гостро декомпенсованої ХСН визначається, насамперед, і дотепер не втішними даними відповідної статистики. Смертність таких хворих упродовж 1 міс з моменту госпіталізації становить 5–10 %, зростаючи впродовж наступних 6 та 12 міс відповідно до 20 та 30–40 %, 44 % з них протягом 6 міс госпіталізують повторно, а 16 % – не менше ніж двічі [1, 4].

Основними цілями лікування хворих з декомпенсованою СН є:

1. Усуення клінічних симптомів декомпенсації кровообігу.

2. Відновлення задовільних показників системної гемодинаміки, оксигенації крові та еуволемічного стану.

3. Ініціація стратегії подальшого підтримуючого лікування, спрямованого на профілактику повторних госпіталізацій та збільшення тривалості життя пацієнта.

Для покращення насосної функції серця та нормалізації системної гемодинаміки використовують інфузійне та болюсне введення відповідних фармакологічних засобів (табл. 27), а також, за окремими показаннями, пристрої для механічного підтримання гемодинаміки і хірургічну корекцію причини СН (рис. 15–17) [1, 3, 5–8].

Після стабілізації гемодинаміки перехід на підтримуючу пероральну терапію в більшості випадків можливий протягом 24–48 год. У подальшому важливим є: 1) ініціювання прийому нейрогуморальних антагоністів, спрямованого на зниження ризику смерті і повторних госпіталізацій (початок титрування ІАПФ, а згодом ББ); 2) інформування хворого щодо його поведінки та самоконтролю (дієта, питний режим, визначення маси тіла, значення та режим постійного прийому ліків).

Таблиця 27. Вазодилатори, позитивні інотропні та вазопресорні засоби, які використовують для внутрішньовенної терапії гострої серцевої недостатності

Препарат	Діапазон доз	Механізм дії	Переважаючі мотиви для застосування	Безпосередній вплив на гемодинаміку	Зауваження
Нітрогліцерин	10–200 мкг/хв	Змішаний (переважно венозний) вазодилатор Коронарний вазодилатор	Набряк легенів Ішемія міокарда Супутня гіпертензія	↓ переднавантаження ↓ післянавантаження (помірне)	Нерідко головний біль Толерантність при безперервному введенні (звичайно досяється збільшенням дози)
Нітропрусид натрію	0,1–5 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup>	Змішаний вазодилатор	Гіпертензивний криз Гостра аортальна або мітральна регургітація	↓ післянавантаження (сильне) ↓ переднавантаження	Швидкий розвиток гіпотензії, з можливістю коронарного «обкрадання» Рикошетний гіпертензивний ефект при різкому перериванні інфузії Тіаціанатна/ціанідна інтоксикація при інфузії більше 48–72 год.
Добутамін	2,5–20 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup>	Позитивний інотропний агент-β-агоніст (переважно β <sub>1</sub> ); Помірний-α <sub>1</sub> -агоніст	Низький серцевий викид з гіпотензією або без неї	↑ ударного об'єму та серцевого викиду	Тахіфілаксія при безперервній інфузії більше 48–72 год Тахікардія Шлуночкові та суправентрикулярні аритмії Ішемія міокарда

Примітка. \* – використання допаміну в «діуретичних» дозах (1–2,5 мкг·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup>) у цьому розділі не розглядається.

Продовження табл. № 27

Допамін	3-20 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> *	β-агоніст (переважно β <sub>1</sub> ); У дозах більше 5 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> – дозозалежний α <sub>1</sub> -агоніст; агоніст допамінергічних рецепторів (переважно у малих дозах)	Низький серцевий викид з гіпотензією	↑ ударного об'єму та серцевого викиду; ↑ системного АТ	Тахікардія Аритмії Ішемія міокарда Підвищення системного АТ за рахунок використання високих доз (більше 10 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> ) супроводжується периферичною вазоконстрикцією
Норадреналін	0,02–0,5 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup>	Вазопресорний та позитивний інотропний агент (α <sub>1</sub> - та β <sub>1</sub> -агоніст)	Виражена гіпотензія, рефрактерна до інших симптоміметиків	↑ системного АТ; інколи ↑ серцевого викиду	Виражена тахікардія Тахіаритмії Ішемія міокарда Периферична та легенево-артеріолярна вазоконстрикція
Морфіну сульфат	1–5 мг	Венодилатор Наркотичний анальгетик	Набряк легенів; Рефрактерний до НГ ангінозний біль	↓ переднавантаження	Гіпотензія Пригнічення дихання
Мілпринон* Амринон*	0,3–1,0 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> 5–10 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup>	Позитивні інотропні засоби з супутньою вазодилаторною дією: інгібітори фосфодіестерази III	Низький серцевий викид без вираженої гіпотензії	↑ ударного об'єму та серцевого викиду; ↑ після- та переднавантаження	Не може бути засобом початкової терапії у зв'язку з повільним наростанням піку фармакодинамічної дії Гіпотензія; аритмії 48-годинна інфузія мілпринону не знижувала госпітальну та 60-денну смертність хворих з тяжкою ХСН

Примітка. \* – на даний момент в Україні не зареєстровані.



Рис. 15. Алгоритм ведення хворих з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю: заходи I лінії. НГ – нітрогліцерин.

### *Новітні клінічно апробовані фармакологічні засоби лікування гострої серцевої недостатності*

**Несиритид\***. Рекombінантний аналог ендогенного мозкового натрійуретичного пептиду. Спричиняє дозозалежну артеріолярну і венозну вазодилатацію, знижує тиск наповнення ЛШ, чинить натрійуретичну дію. На противагу вазодилаторам, що застосовуються для лікування ГСН (нітрогліцерин, нітроприсид натрію), не тільки не активує нейрогуморальні системи, а й знижує концентрацію цир-

\* На липень 2004 р. в Україні не зареєстрований.

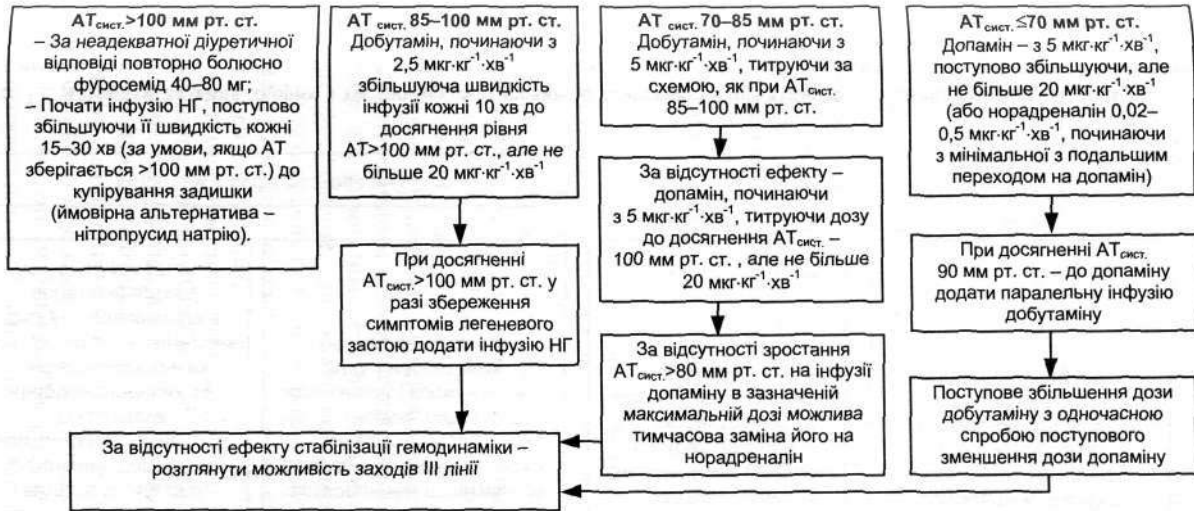


Рис. 16. Алгоритм ведення хворих з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю: заходи II лінії.



Катетеризація правих відділів серця для уточнення діагнозу та контролю ефективності подальших фармакологічних та нефармакологічних заходів (мета – зниження тиску заклинювання в легеневій артерії до 15–18 мм рт. ст.)

Штучна вентиляція легенів із створенням позитивного тиску в кінці видиху – якщо, незважаючи на дихання 100 % киснем, сатурація O<sub>2</sub> артеріальної крові – менше 90 % і наростають гіперкапнія та ацидоз

Механічні пристрої підтримання гемодинаміки\* (балонна контрапульсація, імплантовані шлуночкові допоміжні засоби)

Розглянути можливість – екстреної ангіографії/ реваскуляризації; – системного клапанного протезування; –кардіотрансплантації

Інгібітори фосфодіестерази-?

*Рис. 17. Алгоритм ведення хворих з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю – можливі заходи III лінії*  
*Примітки. \* – у ролі «моста» а) до хірургічного лікування; б) до можливого одужання в разі потенційно зворотної причини дисфункції міокарда (наприклад дифузний міокардит, сепсис, перипартальна кардіоміопатія).*

кдюючих норадреналіну, альдестерону, ендотеліну-1, а також активність реніну плазми [9, 10].

У багатоцентровому дослідженні VMAC (2002) несиритид більш ефективно, ніж нітрогліцерин, знижував легенево-капілярний тиск, периферичний опір судин та мав кращу переносність (меншу частоту випадків головного та абдомінального болю) [11]. За даними мультицентрового дослідження PRECEDENT (2002) 24-годинна інфузія несиритиду у дозі  $0,015 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ , на відміну від 24-годинної інфузії добутаміну у дозі  $5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$  і більше не приводила до зростання ЧСС та вираженості шлуночкових аритмій. При спостереженні протягом подальших 6 міс смертність хворих, які отримували зазначену дозу несиритиду, виявилася достовірно нижчою, ніж смертність у клінічно зіставній групі хворих, які лікувалися добутаміном [12, 13].

Тривале (від кількох до 160 діб) застосування несиритиду не супроводжувалося розвитком тахіфілаксії [9, 10].

У США несиритид офіційно рекомендований як засіб терапії хворих з гостро декомпенсованою ХСН та систолічним АТ 90 мм рт. ст. і більше. Схема лікування полягає у болюсному введенні препарату в дозі 2 мг/кг впродовж 1 хв з подальшою тривалою інфузією зі швидкістю  $0,01 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$  під ретельним контролем АТ [10].

**Левосимендан.** Позитивний інотропний агент із супутнім периферичним вазодилатуючим ефектом. На відміну від симпатоміметиків, традиційних інгібіторів фосфодіестерази (мілринон, амринон, еноксимон) та серцевих глікозидів, чинить інотропну дію не за рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , а шляхом підвищення чутливості міофіламентів до останніх (підвищення зв'язування тропоніну С з  $\text{Ca}^{2+}$ ). Внаслідок цього потужне зростання під дією левосимендану скорочувальної функції міокарда не супроводжується, на противагу зазначеним засобам, підвищенням потреби останнього у кисні, ризику виникнення аритмій та погіршенням релаксації серцевого м'яза. Вазодилатуюча дія левосимендану зумовлена його властивостями активатора («відкривача») АТФ-за-

лежних калієвих каналів, результатом чого є зниження переднавантаження і післянавантаження на серце, зростання ниркового і коронарного кровотоку [14–17].

У багаточетровому дослідженні IDO (2002) у хворих з декомпенсованою тяжкою СН виявили кращу, ніж у добутаміну, здатність левосимендану зменшувати легенево-капілярний тиск та збільшувати серцевий викид, помірно знижуючи при цьому АТ; через 6 год після припинення інфузії зазначені гемодинамічні ефекти левосимендану, на відміну від ефектів добутаміну, зберігалися. Одночасний прийом ББ обмежував терапевтичну дію добутаміну, не впливаючи на ефекти левосимендану. Найсуттєвішим результатом зазначеного дослідження виявилася статистично достовірна перевага 24-годинної інфузії левосимендану над такою добутаміну щодо впливу на виживання хворих з декомпенсованою ХСН упродовж наступних 2 тиж, 1 міс та 6 міс [18].

З урахуванням наявних даних доказової медицини левосимендан рекомендований для лікування хворих з гостро декомпенсованою ХСН, за умов відсутності у них істотної гіпотензії (85 мм рт. ст. і менше). Лікування починають зі швидкої навантажувальної дози препарату — 12–24 мг/кг протягом 10 хв з подальшим його введенням зі швидкістю 0,1 мг·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup> тривалістю до 24 год [19, 20].

Застосування несиритиду та левосимендану передбачене у проекті перших офіційних міжнародних рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ГСН (2004). Є вагомі підстави вважати, що практичне впровадження зазначених засобів сприятиме покращенню результатів лікування цієї категорії хворих.

## Література

1. Heart Failure. Contemporary Diagnosis and Management / Eds B.H. Greenberg, D.D. Hermann. — Handbook in Health Care Co., Pennsylvania, 2003. — 312 p.

2. Lip G., Zariff J., Beevers D.G. Acute admissions with heart failure to a district general hospital serving a multiracial population // Int. J. Clin. Pract. — 1997. — Vol. 51. — P. 223-227.

3. Stevenson L.W., Massie B.M., Francis G.S. et al. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm // Amer. Heart J. — 1998. — Vol. 135. — P. 293-309.

4. Brophy J.M., Destauries G., Rouleau J.L. Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated heart failure // Can J. Cardiology. — 1994. — Vol. 10. — P. 543-547.

5. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. ACC/AHA Task Force Report // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 2764-2784.

6. Chin B.S., Davies M.K., Lip G.Y.H. Heart Failure in Practice. — London: Royal Soc. Med. Press, 2002. — 76 p.

7. Явелов И.С. Принципы лечения острой сердечной недостаточности // Сердце. — Т. 2. — № 1. — С. 10-15.

8. Gotter G., Moshkovitz Y., Milovanov O. et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment // Eur. J. Heart Failure. — 2002. — Vol. 4 — P. 227-234.

9. Kreating G.M., Goa K.L. Nesiritide. A review of its use in acute decompensated heart failure // Drugs. — 2003. — Vol. 63. — P. 47-70.

10. Colucci W.S., Elkayam U., Horton D.P. et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide in the treatment of congestive heart failure // Nesiritide Study Group. — N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 3184-3189.

11. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. A randomized controlled trial // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P. 1531-1540.

12. Silver M.A., Horton D.P., Chali J.K., Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2002. — Vol. 39. — P. 798-803.

13. Burger A., Horton D.P., Le Jemtel T. et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study // Amer. Heart J. — 2002. — Vol. 144. — P. 1102-1108.

14. Figgitt D.P., Gillies P.S., Goa K.L. Levosimendan // Drugs. — 2001. — Vol. 61. — P. 613-627.

15. Cleland J.G.F., Nikitin N., Mc Gowan J. Levosimendan first in a new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure // *Exper. Rev. Cardio. Ther.* – 2004. – Vol. 2. – P. 9-19.

16. Erhardt L.R. Is calcium sensitization the best strategy to improve myocardial contractility in acute heart failure? // *Ital. Heart J.* – 2003. – Vol. 4 (Suppl. 2). – P. 27S-33S.

17. Greenberg B., Borghi C., Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role of the calcium sensitizer, levosimendan? // *Eur. J. Heart Failure.* – 2003. – Vol. 5. – P. 13-21.

18. Follath F., Cleland J.G.F. Just H. et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 196-202.

19. Levosimendan concentrate for solution for infusion. Intern. Medical Data Sheet 2002. – Abbott.

20. Orion Corp. SIMDAX. Summary of Product Characteristics. – 2001.

## 5. СУЧАСНІ ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТЯЖКОЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

### 5.1. Ресинхронізація серця

Виражене порушення внутрішньошлуночкової провідності (QRS не менше 140 мс) спостерігається майже у 1/3 хворих із ХСН, причому у 15 % – повна блокада лівої ніжки пучка Гіса [1, 2]. Затримка міжшлуночкової та внутрішньошлуночкової провідності зумовлює асинхронізм у скороченні шлуночків, що знижує ефективність серця як насоса. Складовими його насосної неспроможності при значних порушеннях є:

- розкоординування скорочення сегментів ЛШ;
- зниження трансмітрального кровотоку внаслідок скорочення часу діастолічного наповнення;
- подовження періоду мітральної регургітації;
- додаткове підвищення тиску наповнення ЛШ і, врешті, зниження його ударного об'єму [3, 4].

Між ступенем розширення комплексу QRS та смертністю пацієнтів з ХСН існує пряма залежність [5]. Самостійним чинником погіршення гемодинаміки прогнозу виживання при ХСН є поєднання подовженого інтервалу QRS з уповільненням атріо-вентрикулярного проведення [6, 7]. Оптимальне прискорення останнього дозволяє збільшити час діастолічного наповнення шлуночків та їх систолічну спроможність [8, 9].

З метою покращення насосної функції серця у пацієнтів з систолічною дисфункцією ЛШ та гемодинамічно значущими порушеннями шлуночкової провідності протягом 1990-х років був розроблений метод ресинхронізуючої електрокардіостимуляції шлуночків (РЕКС).

У сучасному вигляді він полягає у постійній електрокардіостимуляції трьох камер серця: один електрод імплантований у праве передсердя, другий – у ЛШ, а третій (через каротидний синус) – у ЛШ. Кандидатами для проведення РЕКС є хворі з клінічно тяжкою ХСН (III–IV ФК) із систолічною дисфункцією і дилатацією ЛШ та тривалістю комплексу QRS не менше 130–140 мс. Під час процедури з встановленням електродів індивідуально підбирається такий час атріовентрикулярної затримки (пауза між нав'язаним скороченням передсердь та шлуночків), який забезпечує максимальний систолічний викид крові за даними доплерехокардіографії [10].

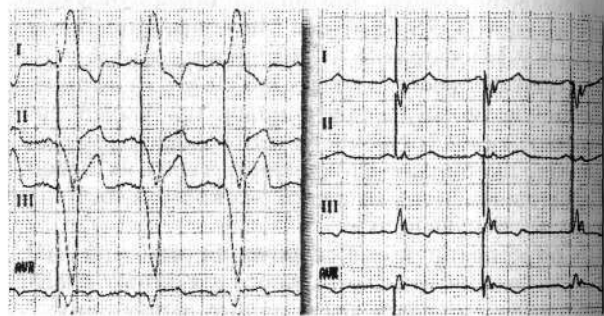
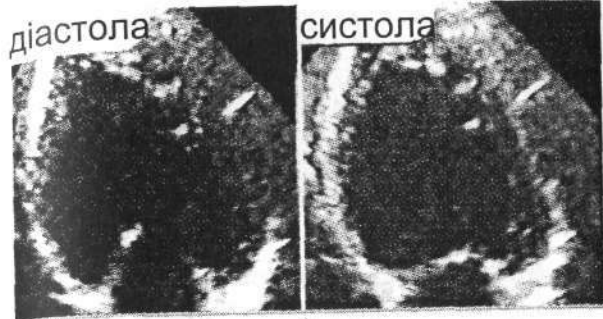


Рис. 18. Електрокардіограма пацієнта з ХСН до (А) та на фоні (Б) ресинхронізуючої ЕКС.

За результатами клінічних досліджень застосування постійної РЕКС супроводжується підвищенням ФВ ЛШ, серцевого викиду, зменшенням КДО, КСО ЛШ (рис. 19) та об'єму мітральної регургітації [11, 12], підвищенням толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів [13, 14].

У серії багатоцентрових клінічних досліджень РЕКС при ХСН, проведених у кінці 1990-х – на початку 2000-х років (CONTRAC-CD, MUSTIK, MIRACLE, InSync), була показана здатність РЕКС поліпшувати довгостроковий прогноз відповідного контингенту хворих з ХСН. За даними метааналізу зазначених досліджень, який охопив загалом 1634 пацієнти, застосування РЕКС упродовж 3–6 місяців приводило до зниження ризику смерті



А

Б

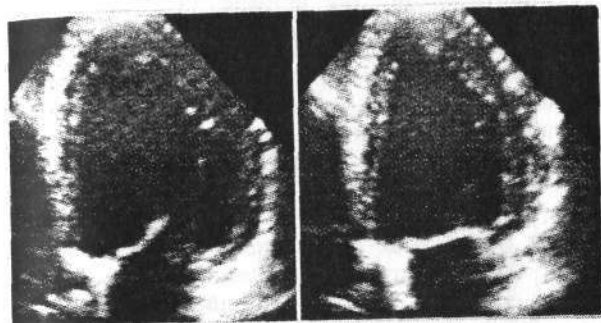


Рис. 19. Ехокардіограма у 4-камерній позиції пацієнта з ХСН до (А) та після 8 міс (Б) ресинхронізуючої ЕКС.

від прогресуючої СН на 51 % та кількості госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН на 29 % [15].

### Поєднане застосування РЕКС та ІКД

Комбіноване застосування двох зазначених методів дозволяє одночасно впливати на дві основні причини смерті хворих з ХСН – від насосної недостатності серця та раптових шлуночкових аритмій (насамперед, вторинної ФШ).

У нещодавно завершеному великому (1520 осіб) багатоцентровому дослідженні COMPANION (2004) було продемонстровано, що у хворих з ХСН, зумовленою ІХС або ДКМП (III–IV ФК у середньому з ФВ ЛШ менше 35 %) тривале, впродовж 15 міс,



комбіноване застосування РЕКС та ІКД супроводжувалося зниженням ризику смерті порівняно з максимальною медикаментозною терапією (діуретики, ІАПФ, ББ, спіронолактон) більшою мірою (на 36 %), ніж застосування тільки РЕКС (на 24 %) [16].

## 5.2. Імплантовані пристрої допомоги лівому шлуночку

Імплантовані пристрої допомоги лівому шлуночку (ІПД ЛШ) – постійно працюючі пристрої допоміжного кровообігу, локалізовані всередині тіла пацієнта.

Нинішнє покоління ІПД ЛШ репрезентоване компактними пристроями, що функціонують за таким загальним принципом. У черевну порожнину піддіафрагмально імплантується стаціонарний нагнітаючий пристрій (помпа або турбіна з безперервним нагнітанням крові), який має зовнішнє (батареєне) джерело живлення. Циркуляторний контур містить: 1) магістраль (трубку), вшиту одним кінцем у верхівку ЛШ, а іншим – з'єднану з нагнітаючим пристроєм; 2) сам насос (або турбіну); 3) магістраль, один кінець якої з'єднаний з нагнітаючим пристроєм, а інший – вшитий у висхідну аорту (рис. 20). У такий спосіб більша частина крові, що потрапляє у ЛШ, перекачується в аорту автоматично, що, з одного боку, забезпечує гемодинамічне розвантаження систолічно неспроможного серця (і відповідно, кардіопротекторний ефект), а з іншого – дозволяє підтримувати на належному рівні ХОС.

Останнім технологічним досягненням у сфері ІПД ЛШ є так званий повністю імплантований пристрій («Lion Heart» компанії «ARROW»), у якому елемент живлення розташований стаціонарно всередині тіла пацієнта, а його підзарядка здійснюється за допомогою електромагнітної енергії, яка передається з закріпленого на шкірі стаціонарного джерела. Останній пристрій може зніматися на певний час, наприклад, на період занять плаванням. Така конструкція дозволяє виключити ризик інфекційних ускладнень, пов'язаних з постійною наявністю виведеного із середини тіла на шкіру хворого кабеля зовнішньо локалізованої батареї [17].

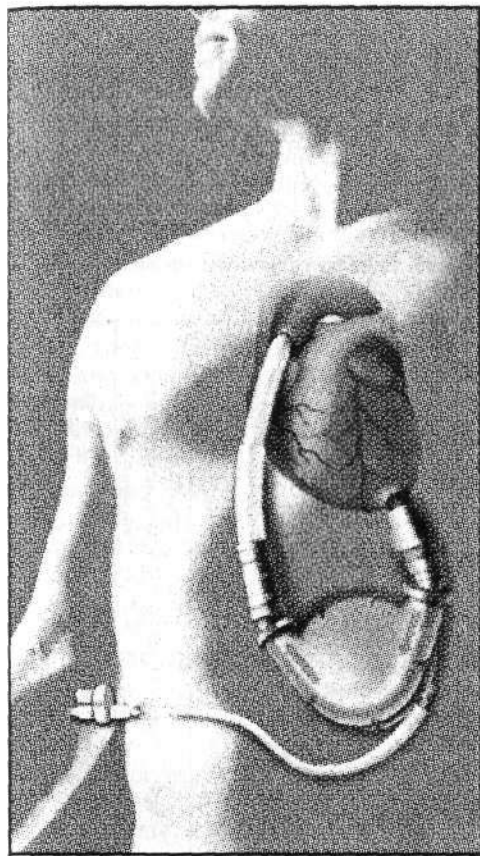


Рис. 20. Імплантований допоміжний лівошлуночковий пристрій Heart Mate (схематичне зображення).

На сьогодні у США зареєстровано два офіційних показання для ІПД ЛШ: як «міст» до кардіотрансплантації та з метою досягнення максимально можливої тривалості життя у хворих з рефрактерною СН («destination therapy») [18].

У багаточентрове дослідження REMATCH (2002) були включені 129 хворих з кінцевою стадією ХСН (ФВ ЛШ менше 25 %; ІV ФК упродовж останніх 3 міс;  $VO_2max$  менше  $12 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ , більше 70 % пацієнтів перебували на інфузійній інотропній те-

рапії), які були рандомізовані на дві зівставні за чисельністю та основними клінічними показниками групи – із застосуванням ІПД ЛШ та без нього. Всі зазначені пацієнти з різних причин не розглядалися як кандидати на кардіотрансплантацію.

Тривале застосування ІПД ЛШ дозволило досягти істотного збільшення тривалості та покращення життя пацієнтів (табл. 28).

Таблиця 28. Основні результати дослідження REMATCH [19]

Показник	Групи хворих		Статистична вірогідність відмінностей (p)
	ІПД ЛШ+медикаментозна терапія (n=68)	Тільки медикаментозна терапія (n=61)	
Відсоток виживання хворих: – протягом 1 року – протягом 2 років	52 % 26 %	25 % 8 %	0,002 0,09
Середній ФК через 1 рік	II	IV	
Бальна оцінка якості життя: а) інтегральна оцінка фізичної здатності за 36 показниками; б) інтегральна оцінка емоційного стану	46 64	21 17	0,01 0,03

Серед хворих, що очікують на трансплантацію серця, застосування ІПД ЛШ дозволяло дожити до втручання 75 % пацієнтів [20].

Використання ІПД ЛШ зменшувало вираженість нейрогуморальної активації, зумовлювало зниження ФНП- $\alpha$  у пробах тканини міокарда [21, 22].

Вважається також доцільним застосування ІПД ЛШ у хворих з ГСН та потенційно зворотною її причиною (наприклад, дифузний міокардит) з метою реабілітації насосної функції серця («втручання порятунку» – «rescue therapy»).

Абсолютними протипоказаннями до застосування ІПД ЛШ є септичний шок, порушення з боку системи гемостазу, мультиорганна недостатність, стійка легенево-артеріальна гіпертензія, наявність протезованих клапанів серця, розрив міжшлуночкової перегородки.

Відносними протипоказаннями (або ж факторами ризику незадовільного ефекту ІПД ЛШ) є аортальна регургітація більше II ступеня, значна насосна недостатність ПШ (низький ударний індекс, виражена трикуспідальна недостатність), тромбоемболія легеневої артерії тривалістю менше 2 тиж, попередня тривала інтубація, старечий вік, онкологічні захворювання з очікуваним виживанням менше 5 років, печінкова недостатність з тенденцією до прогресування, злоякісні шлуночкові аритмії (останнім часом започаткований підхід, що полягає у комбінованому застосуванні ІПД ЛШ та ІКД [23]).

Застосування ІПД ЛШ асоціюють з ризиком виникнення ускладнень септичного характеру (30–60 % на рік), тромбоемболій (7–20 %), кровотечі (9–21 %), рідше – неадекватним функціонуванням пристрою (4–12 %) [24]. Використання ІПД ЛШ з внутрішнім елементом живлення (див. вище) дозволяє знизити частоту виникнення інфекційних ускладнень до 17 % на рік [25].

Більш широке впровадження сучасних високотехнологічних хірургічних методів лікування тяжкої ХСН (РЕКС, ІКД, ІПД ЛШ) обмежується їх високою вартістю, це, в першу чергу, стосується ІПД ЛШ.

### 5.3. Хірургічна корекція мітральної регургітації у хворих з дилатованим лівим шлуночком без органічної вади мітрального клапана

Хоча зазначене втручання сприяє покращенню гемодинаміки та клінічного стану у цієї категорії хворих [26], відсутність відповідних рандомізованих досліджень його впливу на довгостроковий прогноз не дозволяє рекомендувати хірургічну корекцію мітральної регургітації як стандартний спосіб лікування таких пацієнтів.

## 5.4. Хірургічне remodelовання лівого шлуночка (парціальна вентрикулотомія лівого шлуночка)

Висічення частини вільної стінки ЛШ з метою усунення його дилатації експертами США (ACC/AHA, 2001) та Європи (ESC, 2001) визнано недостатньо ефективним і через це недоцільним [27, 28].

## 5.5. Трансплантація серця

Основним показанням для кардіотрансплантації (КТ) є тяжка СН (IV ФК), рефрактерна до будь-якого медикаментозного лікування, яка не може бути скоригована іншими хірургічними методами.

Критеріями першочергового відбору хворих з ХСН для КТ є:

- виражена функціональна неспроможність ( $VO_2\max$  менше 50 % від належного);
- неможливість обійтися без регулярної інфузійної підтримки інотропними засобами;
- високий ризик смерті протягом 1 року, розрахований за спеціальною методикою [27];
- вік пацієнта менше 60 років;
- задовільна функція нирок та печінки;
- висока «комплаєнтність» і мотивованість пацієнта та членів його родини.

Іншими показаннями до проведення КТ є резистентні до будь-яких методів лікування злякисні шлуночкові аритмії та тяжка ІХС з рефрактерною до медикаментозної терапії стенокардією і хірургічною неможливістю реваскуляризації міокарда.

Протипоказання до проведення КТ наведені у табл. 29.

Як правило, здійснюється так звана ортотопічна методика КТ, яка полягає у субтотальному, із збереженням задньої стінки передсердь, вилученні ураженого серця з подальшим формуванням передсердного аортального та легенево-артеріального анастомозів з донорським серцем.

Операційний ризик є значно меншим порівняно з ризиком виникнення найближчих (переважно протягом перших 2 міс) ускладнень – відторгнення

Таблиця 29. Протипоказання до трансплантації серця [28, 30]

Хронічне зловживання алкоголем (або вживання наркотичних речовин) на цей час
Відсутність належного контакту (співробітництва) з хворим
Хронічні психічні захворювання, що не є адекватно контрольованими
Злякисні захворювання
Ліковані злякисні новоутворення з тривалістю ремісії менше 5 років
Неконтрольовані інфекційні процеси різної локалізації
Істотна (кліренс креатиніну < 50 мл/хв, креатинін плазми > 250 мкмоль/л), ниркова недостатність, що не піддається усуненню
Стійкий високий опір у системі легеневої артерії (середній транслегеневий градієнт тиску більше 15 мм рт.ст., систолічний тиск у легеневій артерії більше 60 мм рт.ст.)
Недавно перенесені тромбоемболії
Незагоєна пептична виразка
Істотно виражена печінкова недостатність
Цукровий діабет з тяжким ураженням багатьох органів
Інфікованість вірусом гепатиту В або С з підтвердженням ураження печінки за даними біопсії
ВІЛ-інфекція
Хронічні обструктивні захворювання легенів з вираженою недостатністю функції зовнішнього дихання (показник FEV <sub>1</sub> менше 1 л)

донорського серця і сепсису – та стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин, розвиток якого може спостерігатися через 1 рік після КТ. Особливістю ІХС трансплантованого (денервованого) серця є відсутність больового синдрому, що диктує необхідність регулярного контролю за допомогою ЕКГ.

Оптимальна модель ведення хворих з трансплантованим серцем передбачає:

- постійне імуносупресивне лікування;
- періодичні ендоміокардіальні біопсії з метою своєчасного виявлення гістологічних ознак відторгнення;
- антибіотикотерапію при найперших ознаках інфекції;
- корекцію гіперхолестеринемії та інших серцево-судинних факторів ризику.

У США та країнах Західної Європи виживання пацієнтів упродовж 5 років після КТ становить 70–80 %, причому серед осіб працездатного віку до роботи повертаються до 2/3 прооперованих [31, 32].

Оскільки глобальною проблемою є брак донорських сердець [27], КТ навіть в економічно розвинених країнах лишається засобом радикальної допомоги абсолютній меншості хворих, яким вона показана.

## Література

1. *Shamim W., Francis D.P., Yousufudin M.* et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure // *Int. J. Cardiology.* – 1999. – Vol. 70. – P. 171-178.

2. *Havranek E.* Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project // *Amer. Heart J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 412-417.

3. *Xiao H., Lee C.* Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy // *Brit. Heart J.* – 1991. – Vol. 66. – P. 443-447.

4. *Duncan A. M., O'Sullivan C.A., Carr-White G.S.* et al. Long axis electromechanic during dobutamine stress in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 397-404.

5. *Shenkman H.J.* Determinants of QRS prolongation in a generalized heart failure population: Finding from CONQUEST Study // *Circulation.* – 2000. – Vol. 95. – P. 173-182.

6. *Gottipaty V.K.* The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1999 – Vol. 33. – P. 145 A (Abstr).

7. *Brecker S.J., Libson D.G.* What is the role of pacing in dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 819-824.

8. *Auricchio A., Stellbrink C., Block M.* et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function in paced patients with congestive heart failure // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2993-3001.

9. *Kass D., Chen C., Curry C.* et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and conduction delay // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1567-1573.

10. *Salukhe T., Henein M.J., Sutton R.* Pacing in heart failure: patient and pacing mode selection // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 977-986.

11. *Kim W. Y., Sagaard P., Mortensen P.T.* et al. Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure // *Heart.* – 2001. – Vol. 85. – P. 514-520.

12. *Jais P., Takahashi A., Garrigue S.* et al. Mid-term follow-up of endocardial biventricular pacing // *Pacing Clin. Electrophysiology.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1744-1747.

13. The MUSTIC study investigators. Cazeau S., Leclercq C. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 873-880.

14. MIRACLE Investigators. Abraham W., Fisher W., Smith A. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1845-1853.

15. *Bradley D., Bradley E., Baughman K.* et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure A. meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 730-740.

16. *Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J.* et al. Cardiac-resynchronization therapy an implantable defibrillator with or without in advanced chronic heart failure // *New Engl. Med. J.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2140-2150.

17. *Mehta S.M., Pae W.E., Rosenberg G.* et al. The Lion Heart LVD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71 ( Suppl. 3). – P. 156-161.

18. *Aaronson K.D., Patel H., Pagani F.D.* Patient selection for left ventricular assist device therapy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75. – P. 29-35.

19. *Rose E.A., Gellijns A.C., Moskowitz A.J.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1435-1443.

20. *Sun B.C., Catanese K.A., Spanier T.B.* et al. 100 long-term implantable left ventricular assist devices: the Columbia Presbyterian interim experience // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 688-694.

21. *Murall S.* Mechanical circulatory support with the Novacor LVAS: world-wide clinical results // *Thorac.*



Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 47 (Suppl.). – P. 321-325.

22. *Kuznar W.* Experts discuss possible expanded role for LVADs // Today in Cardiology. – 2002. – Vol. 5. – № 12.

23. *Duru F., Candinas R., Lachat M.* Electrical and mechanical support in advanced heart failure // Europ. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1005-1010.

24. *Mohacsi P., Deng M.C., Murphy R.* et al. Implantable left ventricular assist systems (LVAS): recent results // Eur. J. Heart Failure. – 2000. – Vol. 2. – P. 13-18.

25. *El Banayosy A., Arisoglu L., Kizner L.* et al. Preliminary experience with the Lion Heart left ventricular assist device in patients with end stage heart failure // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 1469-1475.

26. *Boiling S.F., Deeb G.M., Brunsting L.A., Bach D.S.* Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol. 109. – P. 676-683.

27. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – 2001, by the ACC and AHA, Inc. – 55 p.

28. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W.J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen) // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.

29. *Aaronson K.D., Schwartz J.S., Chen T.M.* et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 2660-2667.

30. *Greenberg B.H., Hermann D.D.* Heart Failure. Pennsylvania, 2003. – 312 p.

31. *Hosenpud J.D., Bennet J.E., Keck B.M.* et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report. – 1999. – J. Heart Lung Transplant. – 1999. – Vol. 18. – P. 611-626.

32. *Paris W., Woodbury A., Thompson S.* et al. Returning to work after heart transplantation // J. Heart Lung Transplant. – 1993. – Vol. 12 (Pt. 1). – P. 46-53.

## РЕНІТЕК®

(RENITEC®)

**Загальна характеристика:**

**міжнародна та хімічна назви:** еналаприл; (S)-1-[N-1-[1-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]-L-аланіл]-L-пролін, (Z)-бутенедіоатова сіль (1:1);

Форма випуску. Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Код АТС C09AA02.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

РЕНІТЕК® (еналаприл, MSD) – сіль малеїнової кислоти та еналаприлу, похідної двох амінокислот, L-аланіну та L-проліну. Після прийому внутрішньо еналаприл швидко всмоктується, після чого гідролізується до еналаприлату, що є високоспецифічним, тривалої дії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), який не належить до сульфгідрильних сполук.

**Механізм дії**

Ангіотензинперетворюючий фермент – пептидилова дипептидаза, яка каталізує конверсію ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ приводить до зменшення рівня в плазмі ангіотензину II, що веде до збільшення активності реніну плазми (через пригнічення негативного зворотного зв'язку між активністю ангіотензину II і вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону.

Еналаприл збільшує вміст оксиду азоту, простагландину E. Препарат має натрійуретичний та урикозуричний ефекти, викликає незначну затримку іонів калію. Препарат не впливає на метаболізм глюкози, ліпопротеїнів, знижує рівень циркулюючих катехоламінів і впливає на їх вміст у мозковій тканині.

Механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, еналаприл може мати антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніновою гіпертензією.

Застосування РЕНІТЕК® у пацієнтам з гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску в горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

Симптомна постуральна гіпотензія виникає нечасто. У деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може вимагати кількох тижнів те-



рапії. Раптова відміна РЕНІТЕК®у не асоціювалася зі швидким підвищенням артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ звичайно досягається через 2-4 години після перорального застосування разової дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності звичайно спостерігається через одну годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість збереження ефекту залежить від дози. Втім, у рекомендованих дозах антигіпертензивний та гемодинамічний ефект зберігався принаймні протягом 24 годин.

Антигіпертензивна терапія РЕНІТЕК®ом веде до істотного регресу гіпертрофії лівого шлуночка зі збереженням систолічної функції лівого шлуночка.

У пацієнтів з і без цукрового діабету з ураженням нирок і протеїнурією після застосування еналаприлу спостерігали зменшення альбумінурії, екскреції із сечею IgG і загального протеїну сечі.

У пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску звичайно супроводжується зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначними змінами серцевого ритму або без таких змін. Після застосування РЕНІТЕК®у звичайно збільшується нирковий кровоток; швидкість гломерулярної фільтрації звичайно не змінюється.

Еналаприл зменшив частоту шлуночкових аритмій у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Результати проведених досліджень довели кардіопротективні властивості РЕНІТЕК®у.

#### *Клінічна фармакологія у дітей*

Результати проведених клінічних досліджень застосування препарату у пацієнтів дитячого віку від 6 до 16 років з гіпертензією показали, що фармакокінетика еналаприлу при пероральному застосуванні була подібна до такої у дорослих. Пацієнтам масою тіла менше 50 кг еналаприл призначали у дозі 0,625, 2,5 або 20 мг на добу, а пацієнтам з масою тіла 50 кг або більше – 1,25, 5 або 40 мг на добу. Прийом еналаприлу один раз на добу знижував нижнє значення АТ залежно від дозування. Залежність гіпотензивного ефекту еналаприлу від дози простежувалася у всіх підгрупах (вік, стадія розвитку Таннера, стать, раса).

#### **Показання для застосування.**

- РЕНІТЕК® показаний для лікування:
  - есенціальної гіпертензії будь-якої стадії;
  - реноваскулярної гіпертензії;
  - серцевої недостатності будь-якої стадії.

У пацієнтів з клінічно вираженою серцевою недостатністю РЕНІТЕК® застосовується з метою:

поліпшення виживання; сповільнення прогресування серцевої недостатності; зниження частоти госпіталізацій з приводу серцевої недостатності.

**Профілактика розвитку клінічно вираженої серцевої недостатності.**

У пацієнтів з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка РЕНІТЕК® сприяє:

- сповільненню розвитку клінічно вираженої серцевої недостатності;
- зменшенню кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності.

**Профілактика коронарної ішемії у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка.**

РЕНІТЕК® призначений для зменшення частоти розвитку інфаркту міокарда та госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Оскільки прийом їжі не впливає на всмоктування таблеток РЕНІТЕК®, препарат можна приймати до, після та під час їди.

#### *Есенціальна гіпертензія*

Початкова доза препарату становить 10-20 мг, один раз на день, залежно від ступеня гіпертензії. При легкій гіпертензії рекомендована початкова доза становить 10 мг на день. При інших ступенях гіпертензії початкова доза становить 20 мг, один раз на день. Підтримуюча доза – одна таблетка 20 мг, один раз на день. Дозування потрібно добирати індивідуально для кожного пацієнта, але воно не повинно перевищувати 40 мг на день.

#### *Реноваскулярна гіпертензія*

У пацієнтів цієї групи терапію слід починати з низької початкової дози, наприклад з 5 мг або менше. Потім дозу добирають відповідно до потреб пацієнта. Можна очікувати, що у більшості пацієнтів препарат виявиться ефективним при щоденному прийомі однієї таблетки 20 мг. Слід бути обережним при лікуванні РЕНІТЕК®ом пацієнтів, які незадовго до цього приймали діуретики (див. наступний розділ).

#### *Супутнє лікування гіпертензії діуретиками*

Після першого прийому РЕНІТЕК®у може виникнути гіпотензія. Такий ефект найбільш імовірний у пацієнтів, які отримують лікування діуретиками. У цьому випадку препарат рекомендують призначати з обережністю, оскільки у таких пацієнтів може спостерігатися дефіцит рідини або натрію. Лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування РЕНІТЕК®ом. Якщо це неможливо, то початкову дозу РЕНІТЕК®у слід знизити (до

5 мг або менше), щоб визначити первинний вплив препарату на артеріальний тиск. Далі дозу слід добирати відповідно до потреб пацієнта.

#### Дозування при нирковій недостатності

Загалом повинен бути збільшений інтервал між прийомами еналаприлу і/або зменшене дозування препарату.

Стан нирок	Кліренс креатиніну (мл/хв)	Початкова доза (мг/день)
Незначні порушення функції	<80 > 30 мл/хв	5-10 мг
Помірні порушення функції	≥30 > 10 мл/хв	2,5-5 мг
Виражені порушення. Зазвичай подібні хворі знаходяться на гемодіалізі*	≥10 мл/хв	2,5 мг у дні діалізу**

\*Див. розділ «Особливості застосування – Пацієнти на гемодіалізі».

\*\*Еналаприл підлягає гемодіалізу. Корекцію дозування у дні, коли гемодіаліз не проводиться, необхідно здійснювати залежно від рівня артеріального тиску.

#### Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка

Початкова доза РЕНІТЕК®у для пацієнтів з серцевою недостатністю становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним лікарським контролем для того, щоб встановити первинний ефект препарату на артеріальний тиск. РЕНІТЕК® може використовуватися для лікування симптоматичної серцевої недостатності звичайно разом з діуретиками та, за необхідності, препаратами наперстянки. У випадку відсутності ефекту або після відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла у результаті лікування РЕНІТЕК®ом, дозу слід поступово підвищувати до цільової дози – 20 мг, яку призначають або одноразово або розділяють на два прийоми, залежно від того, що краще переносить пацієнт. Добір дози можна здійснювати впродовж 2–4 тижнів або в коротші терміни. Подібний терапевтичний режим ефективно зменшує показники смертності пацієнтів з клінічно вираженою серцевою недостатністю.

Як до, так і після початку лікування РЕНІТЕК®ом хворим із серцевою недостатністю слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску і функцій нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Розвиток гіпотензії після початкової дози РЕНІТЕК®у не означає, що гіпотензія зберігатиметься при тривалому лікуванні, і не свідчить про необхідність припинення прийому препара-

ту. При лікуванні РЕНІТЕК®ом слід також контролювати вміст калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Пацієнти дитячого віку з гіпертензією

Звичайно рекомендована початкова доза становить 0,08 мг/кг (до 5 мг), один раз на добу. Дозування повинно бути підібране відповідно до реакції артеріального тиску. Дози понад 0,58 мг/кг (або понад 40 мг) у дітей не досліджувалися.

#### Побічна дія.

При використанні Ренітек®у у більшості випадків побічні ефекти були незначними, мали тимчасовий характер і не вимагали відміни терапії.

При застосуванні РЕНІТЕК®у спостерігалися:

Запаморочення і головний біль, підвищена втомлюваність та астенія; інші побічні ефекти (гіпотензія, ортостатична гіпотензія, знепритомлення, нудота, пронос, м'язові судоми, висипка та кашель); рідше повідомлялося про порушення функцій нирок, ниркову недостатність та олігурію.

#### Гіперчутливість/Ангіоневротичний набряк

В поодиноких випадках при використанні РЕНІТЕК®у спостерігали ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. «Особливості застосування»).

Як при проведенні контрольованих клінічних досліджень, так і при широкому практичному використанні препарату зрідка зустрічалися такі побічні ефекти.

#### Серцево-судинна система

Інфаркт міокарда або інсульт, можливо, вторинні до значної гіпотензії у пацієнтів, які належать до групи ризику (див. «Особливості застосування»), болі в грудях, прискорене серцебиття, порушення ритму, стенокардія, феномен Рейно.

#### Шлунково-кишкові розлади

Кишкова непрохідність, панкреатит, печінкова недостатність, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтуха, болі в ділянці живота, блювання, диспепсія, запор, анорексія, стоматит.

#### Нервова система і психіка

Депресія, сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, запаморочення, розлади сну.

#### Система дихання

Легеневі інфільтрати, бронхоспазм/астма, задишка, ринорея, фарингіт, хрипота.

#### Шкірні покриви

Пітливість, поліморфна еритема, ексфолювативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідер-

мальний некроліз, пемфігус, свербіння, почервоніння шкіри обличчя, кропив'янка, облісіння.

#### Інші прояви

Імпотенція, порушення смакових відчуттів, шум у вухах, запалення язика, нечіткість зору.

Повідомлялося про розвиток складного симптомокомплексу, який включав деякі або всі з таких проявів: гарячку, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілію і лейкоцитоз. Як побічні реакції можуть також виникати висипка, фотосенсибілізація та інші шкірні реакції.

#### Діти

Профіль небажаних явищ у дітей не відрізняється від такого у дорослих.

#### Зміни лабораторних показників

Клінічно вагомі зміни стандартних лабораторних показників рідко пов'язані із застосуванням РЕНІТЕК®. Спостерігалися випадки підвищення вмісту сечовини у крові, креатиніну в сироватці, підвищення рівня ферментів печінки і/або білірубину в сироватці. Ці зміни звичайно є зворотними і нормалізуються після припинення прийому РЕНІТЕК®. Інколи зустрічаються гіперкаліємія та гіпонатріємія.

Повідомляли про зниження рівня гемоглобіну і гематокриту.

З того часу, як препарат почали застосовувати у широкій клінічній практиці, повідомляли про окремі випадки нейтропенії, тромбоцитопенії, пригнічення функції кісткового мозку та агранулоцитозу, коли неможливо було виключити зв'язок з застосуванням РЕНІТЕК®.

#### Протипоказання.

РЕНІТЕК® протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до будь-якої складової препарату, а також пацієнтам із зафіксованим в анамнезі ангіоневротичним набряком, пов'язаним із застосуванням інгібіторів АПФ, пацієнтів зі спадковою чи ідіопатичною ангіоедемою.

#### Передозування.

Існують обмежені дані щодо передозування препарату в людини. Основними ознаками передозування, згідно з існуючими даними, є виражена гіпотензія, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і співпадає з блокадою системи ренін-ангіотензин, і ступор. Рівні еналаприлату в плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, за повідомленнями, реєст-

рувалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу.

Для лікування передозування рекомендуються внутрішньовенні інфузії ізотонічного розчину. При можливості корисною може бути інфузія ангіотензину II. Якщо препарат був прийнятий недавно, рекомендується промивання шлунка. Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу з допомогою гемодіалізу (див. «Особливості застосування», *Пацієнти, що знаходяться на гемодіалізі*).

#### Особливості застосування.

##### Клінічно виражена артеріальна гіпотензія

Клінічно виражену артеріальну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують РЕНІТЕК®, артеріальна гіпотензія розвивається частіше на фоні гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, обмеження споживання солі, у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, а також тих, хто страждає на пронос або блювання (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» та «Побічна дія»). Клінічно виражену артеріальну гіпотензію спостерігають у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Артеріальну гіпотензію спостерігають частіше у пацієнтів з тяжкими формами серцевої недостатності, у яких використовують вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування РЕНІТЕК®ом слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози РЕНІТЕК®у та/або діуретика нагляд має бути особливо ретельним. Аналогічним чином слід вести спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця, а також із захворюваннями судин мозку, у яких різке зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії хворого слід покласти та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі РЕНІТЕК®у не є протипоказанням для лікування препаратом, яке можна продовжувати після відновлення об'єму рідини та нормалізації артеріального тиску.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю і нормальним або зниженим тиском РЕНІТЕК® може додатково понизити рівень артеріального тиску. Таку реакцію на прийом препарату можна очікувати, і її не слід розцінювати як підставу для припинення лікування. У тих випадках, коли гіпотензія стає опірною до лікування, слід знизити дозу і/або припинити лікування діуретиком і/або РЕНІТЕК®ом.

### Аортальний стеноз / гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ повинні призначатися з обережністю пацієнтам з обструкцією вихідного отвору лівого шлуночка.

### Порушення функції нирок

У деяких пацієнтів артеріальна гіпотензія, що розвивається після початку лікування інгібіторами АПФ, може призвести до погіршення функції нирок. У деяких випадках повідомляли про розвиток гострої ниркової недостатності, звичайно оборотного характеру.

У пацієнтів з нирковою недостатністю може виникнути необхідність у зниженні дози та/або частоти прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У деяких пацієнтів з двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки спостерігали підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. Зміни звичайно мали оборотний характер, і показники звичайно повертались до норми після припинення лікування. Подібний характер змін найбільш імовірний у пацієнтів з нирковою недостатністю.

У деяких пацієнтів, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, РЕНІТЕК® у поєднанні з діуретиками спричинював звичайно незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У таких випадках, можливо, необхідно зменшити дозу та/або відмінити діуретик і/або РЕНІТЕК®.

### Гіперчутливість/Ангіоневротичний набряк

При застосуванні інгібіторів АПФ, включно з РЕНІТЕК®ом, були описані поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникав у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити лікування РЕНІТЕК®ом і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Лише після цього спостереження можна припинити. Якщо набряк обмежується ділянкою обличчя та губ, звичайно спеціальне лікування не вимагається.

Ангіоневротичний набряк гортані може призвести до фатальних наслідків. У тих випадках, коли набряк локалізується в ділянці язика, голосової щілини або гортані і може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід швидко розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) і/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Пацієнти, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, який не пов'язується з використанням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення

і при лікуванні інгібітором АПФ (див. також розділ «Протипоказання»).

### Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилик

Зрідка у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилик, розвивались анафілактоїдні реакції, що могли бути загрозливими для життя пацієнтів. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

### Пацієнти, що знаходяться на гемодіалізі

У пацієнтів, які знаходяться на діалізі із використанням мембран високої пропускну здатності (наприклад, AN 69?) і отримували одночасно інгібітор АПФ, у деяких випадках розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується застосування діалітичних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

### Кашель

Повідомлялося про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Звичайно кашель носить непродуктивний, стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель унаслідок лікування інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

### Проведення хірургічних операцій / анестезія

Під час великих хірургічних операцій або при анестезії із застосуванням препаратів, які спричинюють артеріальну гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити цими механізмами взаємодії, вона коригується за допомогою збільшення об'єму рідини.

### Калій сироватки

Див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами».

### Призначення під час вагітності

Не рекомендовано використання РЕНІТЕК®у під час вагітності. При виявленні вагітності прийом РЕНІТЕК®у потрібно негайно припинити, окрім випадків, коли його призначення вважається життєво необхідним для матері.

Інгібітори АПФ можуть спричинювати захворювання або загинути плода або новонародженого при застосуванні жінками під час другого та третього триместрів вагітності. Використання інгібіторів АПФ у ці періоди супроводжувались негативним впливом на плід та новонародженого, включаючи гіпотензію, ниркову недостатність, гіперкаліємію, та/або гіпоплазію черепа. Можливий розвиток олігоамніону, мабуть, внаслідок зниження функції



нирок плоду. Це ускладнення може призводити до кон-трактури кінцівок, деформації черепа, включаючи його лицьову частину, гіпоплазію легенів. При призначенні РЕНІТЕК®у необхідно інформувати пацієнтку відносно потенційної шкоди для плоду.

У тих випадках, коли призначення препарату під час вагітності вважають необхідним, слід проводити періодичні ультразвукові обстеження для оцінки інтраамніотичного простору. При виявленні олігоамніону прийом РЕНІТЕК®у потрібно припинити, за винятком випадків, коли його призначення вважають життєво необхідним для матері. Однак, як лікарі, так і пацієнти повинні знати про те, що олігоамніон може розвинути вже після появи у плода незворотних ушкоджень.

Новонароджених, матері яких приймали РЕНІТЕК®, повинні ретельно спостерігатися з метою виявлення у них артеріальної гіптензії, олігурії та гіперкаліємії. Еналаприл, який має здатність проникати крізь плаценту, можна частково вивести з організму новонародженого за допомогою перитонеального діалізу; теоретично його можна вивести шляхом обмінного переливання крові.

#### Призначення під час лактації

Еналаприл та еналаприлат виводяться у молоко матері у слідових кількостях. При призначенні РЕНІТЕК®у матерям, які годують груддю, слід дотримуватися обережності.

#### Застосування у педіатрії

Безпека та ефективність РЕНІТЕК®у встановлені в дітей з гіпертензією у віком від 1 місяця до 16 років. Інформація щодо застосування РЕНІТЕК®у у цих вікових групах підтверджена даними, отриманими при проведенні адекватних і добре контрольованих досліджень РЕНІТЕК®у у дітей і дорослих. (див. «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості», «Спосіб застосування та дози»).

Через відсутність даних РЕНІТЕК® не рекомендують для лікування у новонароджених і у дітей з рівнем клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

##### *Гіпотензивна терапія*

При застосуванні РЕНІТЕК®у у поєднанні з іншими гіпотензивними препаратами може спостерігатися адитивний ефект.

##### *Калій сироватки*

При клінічних дослідженнях калій сироватки крові залишався у межах норми. У пацієнтів на артеріальну гіпертензію, які приймали РЕНІТЕК® у якості монотерапії тривалістю до 48 тижнів, середнє підвищення калію в сироватці крові становило 0,2 мекв/л. Якщо пацієнти отримували комбіновану терапію РЕНІТЕК®ом і тіазидо-

вим діуретиком, то втрата калію, зумовлена дією діурети-ка, звичайно зменшувалася завдяки ефекту еналаприлу.

Якщо РЕНІТЕК® застосовується у поєднанні з діуретиком, який викликає втрату калію, гіпокаліємія, спричинена діуретиком, зменшується.

До факторів ризику розвитку гіперкаліємії належать ниркова недостатність, цукровий діабет і супутнє засто-сування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіро-нолактону, триамтерену або амілориду), а також викорис-тання харчових додатків або сольових замінників, що містять калій.

Застосування додатків, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або солей, які містять калій, особливо при лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці.

Якщо використання наведених вище засобів вважається виправданим, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи вміст калію в сироватці крові.

##### Літій сироватки

Як і при застосуванні інших ліків, що виводять натрій, при прийомі РЕНІТЕК®у може зменшуватися кліренс літію. Тому слід регулярно визначати рівень літію, якщо застосовуються літєві солі.

##### Нестероїдні протизапальні засоби

У деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок, які отримують нестероїдні протизапальні препарати, одно-часне застосування інгібіторів АПФ може призвести до подальшого погіршення ниркової функції. Звичайно ці явища зворотні.

##### **Умови та термін зберігання.**

Зберігати при температурі нижче 30 °С, у недоступно-му для дітей місці.

Термін придатності – 2,5 роки. Не можна використо-вувати препарат після закінчення терміну придатності.

##### **Умови відпуску.** За рецептом.

##### **Упаковка.**

РЕНІТЕК® у таблетках по 5 мг, 10 мг або 20 мг по 14 або 28 таблеток у блістері, в картонній упаковці з лист-ком-вкладишем;

РЕНІТЕК® у таблетках по 10 мг або 20 мг по 100 табле-ток у флаконах з темного скла, у картонній упаковці з листком-вкладишем.

##### **Виробник.** Мерк Шарп і Доум Б.В.

Адреса. Waarderweg 39, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem, the Netherlands.



# КО-РЕНІТЕК® таблетки

(еналаприлу малеат і гідрохлоротіазид, MSD)

КО-РЕНІТЕК® (еналаприлу малеат і гідрохлоротіазид, MSD) є комбінацією інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту — АПФ (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

КО-РЕНІТЕК® випускається в таблетках для прийому всередину.

КО-РЕНІТЕК® 20/12,5 мг містить 20 мг еналаприлу малеату і 12,5 мг гідрохлоротіазиду.

КО-РЕНІТЕК® — високоефективний препарат для лікування артеріальної гіпертензії. Гіпотензивні ефекти двох його компонентів доповнюють один одного і підтримуються протягом 24 год. Більшість пацієнтів з артеріальною гіпертензією краще реагують на лікування КО-РЕНІТЕКОМ®, ніж на застосування кожного з його компонентів окремо.

## ПОКАЗАННЯ

Лікування артеріальної гіпертензії у випадках, коли застосування комбінованої терапії вважається більш доцільним.

## ЗАСТОСУВАННЯ

### Гіпертензія

Звичайна доза становить одну таблетку один раз на добу. За необхідності дозу можна підвищити до двох таблеток один раз на добу.

### Попереднє лікування діуретиками

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути на початку терапії КО-РЕНІТЕКОМ®, частіше — у пацієнтів, у яких попередня терапія діуретиками спричинила порушення водно-електролітного балансу. Терапію діуретиками слід припинити за 2–3 дні до початку лікування КО-РЕНІТЕКОМ®.

### Дозування при нирковій недостатності

Тіазидні діуретики можуть виявитися недостатньо ефективними у пацієнтів з порушенням функції нирок і неефективними при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто при помірній або вираженій нирковій недостатності).

У пацієнтів з кліренсом креатиніну від > 30 до < 80 мл/хв КО-РЕНІТЕК® слід застосовувати лише після попереднього добору дози кожного з компонентів.

Рекомендована доза еналаприлу малеату, який приймається окремо, при помірній нирковій недостатності становить від 5 до 10 мг.

## ПРОТИПОКАЗАННЯ

### Анурія

КО-РЕНІТЕК® протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до будь-якого з його компонентів і пацієнтам, у яких в анамнезі є вказівки про ангіоневротичний набряк, пов'язаний з призначенням раніше інгібіторів АПФ.

Препарат також протипоказаний при підвищеній чутливості до похідних сульфаніламідів.

## ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

### Гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Як і при застосуванні інших засобів гіпотензивної терапії, у деяких пацієнтів можливий розвиток симптоматичної артеріальної гіпотензії. Пацієнти повинні бути обстежені з метою виявлення клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, тобто дегідратації, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії, які можуть виникнути внаслідок епізодів діареї або блювання. У таких пацієнтів потрібно періодично, через відповідні проміжки часу, визначати рівень електролітів у сироватці крові.

Особливо виваженим повинен бути підхід до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця або захворюваннями мозкових судин, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії слід покласти пацієнта у ліжку і при необхідності використовувати внутрішньовенне введення ізотонічного розчину натрію хлориду. Минула гіпотензія у разі застосування препарату не є протипоказанням до подальшого його призначення. Після нормалізації артеріального тиску та об'єму циркулюючої рідини терапія може бути відновлена або у дещо знижених дозах, або з використанням кожного компонента препарату окремо.

### Ниркова недостатність

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками у пацієнтів з порушенням функції нирок і неефективні при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто при помірній чи вираженій нирковій недостатності).

КО-РЕНІТЕК® не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), доки добір окремих компонентів препарату не вкаже на те, що необхідні дози для цього пацієнта наявні у цій лікарській формі.

У деяких пацієнтів без будь-яких ознак захворювання нирок до початку лікування, під час терапії еналаприлом у поєднанні з діуретиком виникало, як правило, незначне та минуле підвищення вмісту сечовини і креатиніну в

сироватці крові. У таких випадках лікування КО-РЕНІТЕКОМ® потрібно припинити. Надалі можливе продовження терапії у знижених дозах або призначення кожного компонента препарату окремо.

У деяких пацієнтів з білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки під час лікування інгібіторами АПФ відзначали підвищення вмісту сечовини і креатиніну в сироватці крові. Ці зміни були оборотними, як правило, показники нормалізувалися після припинення лікування.

#### *Захворювання печінки*

Тіазидні діуретики з обережністю слід застосовувати у пацієнтів з порушенням функцій печінки або з прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спричинити печінкову кому.

#### *Хірургія/анестезія*

Під час великих хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, які викликають артеріальну гіпотензію, еналаприлат блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного вивільнення реніну. Якщо при цьому виникає артеріальна гіпотензія, яка пояснюється подібним механізмом, її можна коригувати шляхом збільшення об'єму циркулюючої рідини.

#### *Метаболічні та ендокринні ефекти*

Тіазидні похідні здатні змінювати толерантність до глюкози. Може бути потрібною корекція доз антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін.

Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею, а також викликати незначне та мінуще зростання рівня кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Прийом тіазидів необхідно припинити перед дослідженням функцій парашитовидних залоз.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів в крові також може бути пов'язане з терапією діуретиками тіазидного ряду, але у дозі 12,5 мг (1 таблетка КО-РЕНІТЕКУ®) подібних ефектів або взагалі не відзначали, або вони були незначно вираженими.

Терапія тіазидами може призвести до гіперурикемії і/або подагри у деяких пацієнтів. Але еналаприл може підвищувати вміст у сечі сечової кислоти і тим самим ослаблювати гіперурикемічний ефект гідрохлоротиазиду.

#### *Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк*

Під час лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприлу малеат, описані рідкі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і/або гортані. У таких випадках необхідно негайно припинити лікування еналаприлу малеатом і проводити ретельно спостереження за станом пацієнта з метою контролю

клінічних симптомів. Лише після повного їх зникнення спостереження можна припинити. Коли набряк поширюється на ділянку обличчя і губ, як правило, не виникає потреби у специфічному лікуванні, але застосування антигістамінних засобів у цих випадках забезпечує сприятливий ефект.

Ангіоневротичний набряк, який супроводжується набряком гортані, може призвести до летального кінця. У разі локалізації набряку в ділянці язика, голосової щілини або гортані, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, слід негайно ввести підшкірно розчин епінефрину (адреналіну) 1:1000 (0,3–0,5 мл) та вжити інших відповідних лікувальних заходів.

У пацієнтів з темною шкірою, які приймали інгібітори АПФ, ангіоневротичний набряк відзначали частіше, ніж в інших пацієнтів.

Пацієнти, у яких в анамнезі були свідчення про виникнення ангіоневротичного набряку, не зумовленого прийомом інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до виникнення ангіонабряку на фоні терапії інгібіторами АПФ (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

У пацієнтів, які отримують тіазиди, алергічні реакції можуть виникати незалежно від наявності в анамнезі вказівок про алергічні стани або бронхіальну астму. Зарєстровані повідомлення про рецидиви або погіршення перебігу системного червоного вовчака у пацієнтів, які отримували тіазиди.

#### *Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з яду перетинчастокрилик*

Зрідка у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, розвивалися тяжкі анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з яду перетинчастокрилик. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку проведення гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

#### *Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі*

Призначення КО-РЕНІТЕКУ® протипоказане пацієнтам з нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі (див. ДОЗУВАННЯ і ЗАСТОСУВАННЯ). Анафілактоїдні реакції спостерігалися у пацієнтів, які знаходилися на діалізі з використанням мембран з високою пропускну здатністю (таких, як AN 69®) і одночасно отримували інгібітори АПФ. У цих пацієнтів необхідно використовувати діалізні мембрани іншого типу або гіпотензивні препарати інших класів.

#### *Кашель*

Відзначали випадки кашлю на фоні терапії інгібіторами АПФ. Як правило, кашель непродуктивний, стійкий і припиняється після відміни препарату. Ймовірність каш-

лю під час лікування інгібітором АПФ слід розглядати як частину диференціальної діагностики кашлю.

#### *Застосування в період вагітності*

Використовувати КО-РЕНІТЕК® у період вагітності не рекомендується. Після встановлення вагітності прийом КО-РЕНІТЕКУ необхідно негайно припинити, за винятком випадків, коли призначення препарату життєво необхідно для майбутньої матері.

Інгібітори АПФ можуть викликати аномалії розвитку або загибель плода чи захворювання новонародженого за умов призначення їх під час II і III триместрів вагітності. Застосування інгібіторів АПФ у цей період супроводжувалося негативним впливом на плід і на новонародженого, включаючи виникнення артеріальної гіпотензії, ниркової недостатності, гіперкаліємії і/або гіпоплазії черепа. Можливий розвиток олігогідрамніона, напевно, внаслідок зниження функції нирок плода. Це ускладнення може призводити до контрактури кінцівок, деформації черепа, в тому числі лицевого, гіпоплазії легень.

Подібні побічні ефекти, як правило, не виникали в I триместрі вагітності.

Якщо КО-РЕНІТЕК® застосовують у період вагітності, пацієнтку необхідно попередити про потенційний ризик для плода. У тих рідких випадках, коли призначення препарату в період вагітності вважається необхідним, слід проводити періодично ультразвукові дослідження для оцінки внутрішньоамніотичного простору. При виявленні олігогідрамніона прийом КО-РЕНІТЕКУ® необхідно припинити, за винятком випадків, коли його призначення життєво необхідне для майбутньої матері. Але слід брати до уваги те, що олігогідрамніон може розвинутися вже після появи у плода необоротних змін.

Новонароджені, чиї матері приймали КО-РЕНІТЕК®, повинні ретельно спостерігатися з метою виявлення у них гіпотензії, олігурії і гіперкаліємії. Еналаприл, який має здатність проникати через плаценту, видалали із кровообігу новонародженого за допомогою перитонеального діалізу з деяким сприятливим клінічним ефектом. Теоретично його можна видалити шляхом обмінного переливання крові. Поки що немає клінічного досвіду видалення гідрохлоротіазиду із кровообігу плода; цей препарат також проникає через плацентарний бар'єр.

#### *Період годування груддю*

Як еналаприл, так і тіазиди виділяються з грудним молоком. У випадку, коли застосування препарату необхідне, пацієнтка повинна припинити вигодовування груддю.

#### *Застосування в педіатрії*

Безпека та ефективність препарату для лікування дітей не встановлені.

#### *Застосування у пацієнтів похилого віку*

Результати клінічних досліджень ефективності та переносимості еналаприлу малеату і гідрохлоротіазиду, які призначали одночасно, були подібними у пацієнтів похилого віку та більш молодих хворих.

### **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

#### *Інші гіпотензивні засоби*

При призначенні еналаприлу малеату в поєднанні з іншими гіпотензивними препаратами можливе посилення ефекту.

#### *Засоби, що впливають на рівень калію у сироватці крові*

Втрата калію під впливом діуретиків тіазидового ряду, як правило, ослаблюється під дією еналаприлу. Рівень калію в сироватці крові, як правило, залишається у межах норми.

Застосування калієвих добавок, калійзберігаючих діуретиків або солей, які містять калій, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, може призвести до істотного підвищення вмісту калію в сироватці крові.

#### *Препарати літію*

Препарати літію, як правило, не призначають разом з діуретиками або інгібіторами АПФ. Діуретики та інгібітори АПФ зменшують екскрецію літію з сечею і підвищують ризик розвитку літєвої інтоксикації.

#### *Нестероїдні протизапальні препарати*

У деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок, які приймають нестероїдні протизапальні препарати, супутнє застосування інгібіторів АПФ може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Ці зміни, як правило, оборотні.

#### *Недеполяризуючі міорелаксанти*

Тіазиди можуть підвищувати чутливість до тубокурарину.

### **ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ**

КО-РЕНІТЕК®, як правило, добре переноситься. Під час клінічних досліджень побічні ефекти частіше були помірно виражені, минуші і у більшості випадків не вимагали припинення лікування.

Найчастіше побічними ефектами були запаморочення і підвищена стомлюваність, що, як правило, зникали при зменшенні дози; необхідність у відміні препарату виникала рідко.

Іншими побічними ефектами (1–2 %) були: судоми, нудота, астенія, ортостатична гіпотензія, головний біль, кашель та імпотенція.

Менш часто виникали ті ж побічні ефекти, що й під час контрольованих клінічних досліджень або під час широкого практичного застосування препарату:

### *З боку серцево-судинної системи*

- запаморочення
- асимптоматична гіпотензія
- серцебиття
- тахікардія
- біль у грудях

### *З боку травної системи*

- панкреатит
- діарея
- блювання
- диспепсія
- біль у животі
- метеоризм
- запор

### *З боку нервової системи/психіки*

- безсоння
- сонливість
- парестезії
- підвищена збудливість

### *Система дихання*

- затруднене дихання

### *Шкіра*

- синдром Стівенса—Джонсона
- висипка
- свербіж
- надмірна пітливість

### *Інші*

- ниркова дисфункція
- ниркова недостатність
- зниження лібідо
- сухість у роті
- подагра
- шум у вухах
- артралгія

Описано можливий комплекс симптомів: гарячка, сепозит, васкуліт, міалгія, міозит, артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, прискорення ШОЕ, еозінофілія і лейкоцитоз; а також висипка, фотосенсибілізація та інші дерматологічні прояви.

### *Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк*

Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і/або гортані відзначали рідко (див. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ).

### *Дані лабораторних досліджень*

При призначенні КО-РЕНІТЕКУ® клінічно значущі зміни показників стандартних лабораторних досліджень відзначали рідко. Іноді реєстрували гіперглікемію, гіперурікемію та гіпокаліємію. Виявляли також підвищення рівня сечовини, креатиніну та білірубіну в сироватці крові, підвищення активності печінкових ферментів у сироватці крові.

Ці показники, як правило, нормалізувалися після припинення терапії КО-РЕНІТЕКОМ®. Відзначали також гіперкаліємію, зниження рівня гемоглобіну та гематокристу.

### **ПЕРЕДОЗУВАННЯ**

Специфічних даних щодо лікування передозування КО-РЕНІТЕКОМ® немає. Лікування симптоматичне і підтримувальне. Пацієнт повинен перебувати під ретельним лікарським наглядом, терапію КО-РЕНІТЕКОМ® слід припинити. Належить промити шлунок, якщо препарат прийнято нещодавно, а також вжити заходів, спрямованих на корекцію дегідратації, порушень електролітного балансу і артеріальної гіпотензії.

### *Еналаприлу maleat*

Найбільш вираженими ознаками передозування еналаприлом, за існуючими даними, є виражена артеріальна гіпотензія внаслідок блокади системи ренін—ангіотензин, яка починається приблизно через 6 год. після прийому препарату, і ступор. Рівні еналаприлату в плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 раз максимально припустимі рівні, що досягаються під впливом препарату у терапевтичних дозах, за повідомленнями, реєстрували після прийому відповідно 300 і 440 мг еналаприлу maleату.

Для лікування рекомендують внутрішньовенне вливання ізотонічного розчину натрію хлориду. Введення ангіотензину II може виявитися корисним. Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ; *Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі*).

### *Гідрохлоротіазид*

Найчастіше визначають симптоматику, спричинену втратою електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією, гіпонатріємією) і дегідратацією через надмірний діурез. Якщо раніше призначали препарати дигіталісу, гіпокаліємія може посилити прояви аритмій.

### **ФОРМА ВИПУСКУ**

Таблетки, які містять 20 мг еналаприлу maleату і 12,5 мг гідрохлоротіазиду.

### **ЗБЕРІГАННЯ**

КО-РЕНІТЕК® зберігають при температурі 15–30 °С. Зберігати КО-РЕНІТЕК®, як і всі лікарські засоби, у недоступному для дітей місці.

### **ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ**

Не можна використовувати препарат після закінчення терміну, зазначеного на упаковці чотирма цифрами після слів «ПРИДАТНИЙ ДО». Перші дві цифри вказують місяць, а останні дві цифри — рік.

РЕНІТЕК® продається в аптеці за рецептом лікаря.



# ЗОКОР® таблетки

Для перорального прийому (симвастатин, MSD)

ЗОКОР® (симвастатин, MSD) — гіполіпідемічний засіб, який отримують шляхом синтезу із продукту ферментації *Aspergillus terreus*.

Після перорального прийому ЗОКОР®, як неактивний лактон, гідролізується до відповідної бета-гідроксильної форми. Вона є головним метаболітом та інгібітором 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А (HMG-CoA) редуктази — ферменту, який каталізує ранній етап біосинтезу холестерину (ХС) і впливає на його швидкість. Внаслідок цього ЗОКОР®, як свідчать результати клінічних досліджень, знижує загальний рівень ХС плазми крові, концентрацію ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Крім того, ЗОКОР® помірно підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) при гетерозиготних родинних і неродинних формах гіперхолестеринемії та при змішаній гіперліпідемії у тому випадку, якщо підвищений рівень ХС є основним порушенням і лише дієтотерапія недостатньо для його корекції. Терапевтичний ефект відзначають протягом 2 тиж, максимальний — через 4–6 тиж після початку лікування. Ефект зберігається при продовженні лікування. Коли терапію ЗОКОРОМ® припиняють, рівні загального ХС та ліпідів повертаються до початкових.

Активна форма симвастатину є специфічним інгібітором HMG-CoA редуктази — ферменту, який каталізує реакцію утворення мевалонату з HMG-CoA. Оскільки ця реакція є ранньою ланкою в ланцюгу біосинтезу ХС, лікування ЗОКОРОМ® як очікується, не призводитиме до накопичення потенційно отруйних стеролів. Крім того, HMG-CoA також швидко метаболізується у зворотному напрямку до ацетил-CoA, який бере участь у багатьох процесах біосинтезу в організмі людини.

За результатами досліджень на тваринах симвастатин після перорального введення з високою селективністю накопичувався в печінці, де його концентрація була суттєво вищою, ніж у нецільових тканинах. Симвастатин значною мірою вилучається із кровообігу при першому проходженні через печінку, де в основному і проявляється його дія, і в подальшому виділяється з жовчю. Встановлено, що системного поширення в організмі людини зазнають менш ніж 5 % активної форми симвастатину, 95 % від цієї кількості зв'язуються з білками плазми крові.

У Скандинавському дослідженні впливу симвастатину щодо показника виживання (4S) середньою тривалістю 5,4 року вивчали результати лікування ЗОКОРОМ® за загальною смертністю. У дослідженні брали участь 4444 пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) і вихідним рівнем загального ХС (ЗХС) 212–309 мг/дл (5,5–8 ммоль/л). За даними цього багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, застосування ЗОКОРУ® знизило загальний ризик смерті на 30 %, пов'язаної з ІХС — на 42 %, нефатального інфаркту міокарда, підтвердженого клінічними даними, — на 37 %. Більше того, знизилася потреба у проведенні ревазуляризаційних заходів (формуванні шунта вінцевих артерій або виконання черезшкірної транслюмінальної вінцевої ангіопластики) на 37 %. У хворих на цукровий діабет ризик серйозних коронарних ускладнень знизився на 55 %. Більше того, ЗОКОР® істотно знизив загальний ризик фатальних та нефатальних цереброваскулярних подій (інсульту та транзиторних ішемічних атак).

У багатоцентровому плацебо-контрольованому клінічному випробуванні, що охоплювало 404 хворих, за допомогою кількісної коронарної ангіографії встановлено, що ЗОКОР® уповільнює поширення вінцевого атеросклерозу і знижує частоту виникнення нових бляшок і повних оклюзій, тоді як у хворих, які протягом 4 років отримували звичайне лікування, вінцеві атеросклеротичні ураження невпинно прогресували.

## ПОКАЗАННЯ

### ІХС

У пацієнтів з ІХС ЗОКОР® показаний для:

- зниження ризику смерті;
- зниження ризику смерті, спричиненої ІХС, та ризику нефатального інфаркту міокарда;
- зняття ризику інсульту та транзиторних ішемічних атак;
- зниження потреби у проведенні ревазуляризаційних заходів (формуванні шунта вінцевих артерій або виконання черезшкірної транслюмінальної вінцевої ангіопластики);
- уповільнення поширення вінцевого атеросклерозу, в тому числі для зниження частоти виникнення нових бляшок і нових повних оклюзій.

### Гіперліпідемія

ЗОКОР® показаний як додатковий до дієти захід, спрямований на зниження підвищеного рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ, АпоВ і ТГ, а також для підвищення рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією або комбінованою (змішаною) гіперліпідемією, коли



ефективність дієтичних та інших нефармакологічних заходів недостатня. ЗОКОР® зменшує співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ і ЗХС/ХС ЛПВЩ.

ЗОКОР® також показаний як додатковий до дієтичних та інших способів корекції підвищених рівнів ліпідів для зниження підвищених рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ і АпоВ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією в тих випадках, коли відповідь на нефармакологічні заходи неадекватна.

### ЗАСТОСУВАННЯ

Хворі повинні дотримуватися загальноприйнятої холестеринознижувальної дієти як до початку, так і під час прийому ЗОКОРУ®.

#### ІХС

Пацієнти з ІХС можуть приймати препарат у початковій дозі 20 мг на добу одноразово ввечері.

При необхідності, коригувати дозу слід з інтервалами не менше 4 тиж, до досягнення максимальної дози 80 мг на добу у вечірній час.

Якщо рівні ХС ЛПВЩ знижуються нижче 75 мг/дл (1,94 ммоль/л) або рівень ЗХС нижче 140 % (3,6 ммоль/л), слід розглянути питання про зниження дози ЗОКОРУ®.

#### Гіперліпідемія

Звичайна початкова доза становить 10 мг/добу, препарат приймають один раз увечері. Хворим зі слабкою та помірною гіперхолестеринемією можна призначати ЗОКОР® у початковій дозі 5 мг на добу. Коригування дози, якщо в цьому виникає потреба, повинно здійснюватися так, як зазначено раніше (див. ЗАСТОСУВАННЯ, ІХС).

#### Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Базуючись на результатах контрольованого клінічного дослідження, рекомендована доза для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 40 мг ЗОКОРУ® на добу ввечері або 80 мг на добу у три прийоми по 20, 20 мг і ввечері 40 мг. ЗОКОР рекомендується використовувати як додаток до інших гіполіпідемічних засобів лікування (наприклад, плазмаферез ЛПНЩ) у цих пацієнтів, або якщо ці методи лікування недоступні.

#### Супутня терапія

ЗОКОР® є ефективним як при застосуванні його окремо, так і в поєднанні із секвестрантами жовчних кислот. Для хворих, що приймають циклоспорин, фібрати чи нікотинувої кислоти одночасно з ЗОКОРОМ®, рекомендована максимальна доза останнього становить 10 мг на добу (див. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, Вплив на м'язи).

### Дози при нирковій недостатності

Оскільки ЗОКОР® практично не виділяється нирками, хворі з помірною нирковою недостатністю не потребують підбору дози.

Хворим з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) препарат у дозах понад 10 мг на день слід призначати лише в разі безумовної потреби і з великою обережністю.

### ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Надчутливість до препарату.
- Захворювання печінки в гострій фазі або стійке підвищення активності трансаміназ сироватки крові з нез'ясованих причин.
- Супутнє лікування блокаторм кальцієвих каналів із класу тетралолів мібефрадилем (див. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ та ВЗАЄМОДІЯ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ).
- Період вагітності та годування груддю (див. також ЗАСТЕРЕЖЕННЯ).

### ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

#### Вплив на м'язи

Симвастатин або інші інгібітори HMG-CoA редуктази інколи викликають міопатію, яка проявляється м'язовим болем або слабкістю, асоційованими зі значним (у 10 разів і більше верхньої межі норми (ULN)) підвищенням рівнів креатинкінази (КК). Рабдоміоліз з гострою нирковою недостатністю або без неї (пов'язаною з міоглобінурією) раніше реєстрували рідко. У Скандинавському дослідженні впливу симвастатину на показник виживаності (4S) було зафіксовано один випадок міопатії серед 1399 пацієнтів, які отримували 20 мг симвастатину, і жодного випадку серед 822 пацієнтів, які отримували цей препарат по 40 мг на добу в середньому протягом 5,4 року. У двох 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях зареєстровано один випадок міопатії серед 436 пацієнтів, які приймали 40 мг препарату, і п'ять випадків серед 669 пацієнтів, які приймали 80 мг препарату. Ризик міопатії був підвищений при супутньому лікуванні відповідними препаратами, деякі з яких були виключені дизайном цих досліджень.

#### Міопатія, викликана взаємодією препаратів

Частота і тяжкість міопатії підвищується при супутньому призначенні інгібіторів HMG-CoA редуктази з препаратами, при ізольованому призначенні яких відзначають міопатію, — такими, як гемфіброзил та інші фібрати, і нікотинувої кислоти у гіполіпідемічних дозах ( $\geq 1$  г на добу).

Ризик міопатії підвищується при високих рівнях активності інгібіторів HMG-CoA редуктази в плазмі крові.

Симвастатин та інші інгібітори HMG-CoA редуктази метаболізуються цитохромом P450 ізоформою 3A4.

Відповідні препарати, які в терапевтичних дозах виявляють суттєву пригнічувальну активність на цей шлях метаболізму, можуть суттєво підвищити рівні в плазмі крові інгібіторів HMG-CoA редуктази і, таким чином, підвищити ризик виникнення міопатії. До них відносять циклоспорин, антагоніст кальцію класу тетралолів мібефедрадил, ітраконазол, кетоконазол та інші протигрибкові засоби із групи азолів, антибіотики із групи макролідів еритроміцин і кларитроміцин, антидепресант нефазодон.

#### *Зниження ризику міопатії*

##### 1. Загальні заходи

Перед початком терапії симвастатином пацієнтів доцільно повідомити про ризик розвитку міопатії і порекомендувати терміново сповістити про виникнення з нез'ясованих причин болю в м'язах, напруження і слабкості. Рівень КК, що у 10 разів перевищує верхню межу норми, у хворого з м'язовими симптомами нез'ясованої причини свідчить про міопатію. Терапію симвастатином необхідно припинити, якщо діагностовано або припускається наявність міопатії. У більшості випадків, коли у пацієнтів негайно припиняли лікування, м'язові симптоми і підвищення КК зникали.

Серед пацієнтів з рабдоміолізом багато хто мав ускладнений анамнез. У деяких раніше спостерігали ниркову недостатність, як правило, внаслідок довгострокового цукрового діабету. У цих пацієнтів підвищення дози препарату вимагає обережності. Також, оскільки не існує відомих побічних проявів після швидкого припинення лікування, прийом симвастатину необхідно припинити за декілька днів до виконання серйозного хірургічного втручання або у разі виникнення серйозної терапевтичної або хірургічної патології.

2. Заходи, спрямовані на зниження ризику міопатії, зумовленої взаємодією препаратів (див. вище)

Лікарі, які планують проведення терапії симвастатином у комбінації з будь-яким із взаємодіючих препаратів, повинні оцінити потенційні користь і ризик та ретельно стежити за виникненням у пацієнтів будь-яких проявів м'язового болю, підвищеної чутливості або слабкості, особливо протягом перших місяців терапії і під час підвищення дози будь-якого препарату. В таких ситуаціях слід періодично визначати КК, але немає вагомих доказів того, що таке моніторування допоможе передбачити міопатію.

Комбінованого використання симвастатину з фібратами необхідно уникати, за винятком випадків, коли користь від очікуваної нормалізації концентрацій ліпідів з високою вірогідністю перевищить ризик від застосуван-

ня такої комбінації препаратів. Комбінації фібратів або нікотинової кислоти з симвастатином у низьких дозах використовували без виникнення міопатії у малих за обсягом, короткочасних клінічних дослідженнях з ретельним моніторуванням. Поєднання цих препаратів з інгібіторами HMG-CoA редуктази в типових випадках забезпечує незначне додаткове зниження рівня ХС ЛПНЦ, однак можливо десятки подальшого зниження рівня ТГ і підвищення ХС ЛПВЩ. Якщо один із цих препаратів необхідно використати в поєднанні з симвастатином, то, спираючись на клінічний досвід, можна передбачити, що ризик міопатії нижчий при застосуванні нікотинової кислоти, ніж фібратів.

У хворих, які приймають одноразово циклоспориин, фібрати чи нікотинову кислоту, доза симвастатину, як правило, не повинна перевищувати 10 мг (див. ЗАСТОСУВАННЯ, *Супутня терапія*), оскільки при подальшому підвищенні дози зростає ризик виникнення міопатії. Варто подумати про припинення терапії під час курсу лікування системним протигрибковим засобом із групи азолів чи макролідним антибіотиком. Необхідно уникати одночасного призначення мібефедрадилу і симвастатину. Супутнього призначення інших препаратів з доведеною пригнічувальною дією на цитохром P450 3A4 в терапевтичних дозах, необхідно уникати, за винятком випадків, коли користь такої комбінованої терапії перевищує підвищений ризик.

#### *Вплив на печінку*

Під час клінічних випробувань суттєве і стійке підвищення активності трансаміназ сироватки крові (більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми) відзначали у незначній кількості дорослих хворих, які приймали симвастатин. З припиненням або відміною препарату активність трансаміназ у цих хворих, як правило, поступово поверталася до вихідних значень. Ці зміни не супроводжувалися жовтяницею або іншими клінічними симптомами. Проявів надчутливості не було. У деяких хворих виявили відхилення від норми показників функції печінки (ПФП) ще до початку лікування симвастатином, які і/або вживали алкоголь в істотній кількості.

У дослідженні 4S у деяких пацієнтів було виявлено значне підвищення активності трансаміназ плазми крові (більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми). Поза цими дослідженнями суттєвих відмінностей між ефектом симвастатину і плацебо не було — 14 (0,7%)—12 (0,6%) відповідно. Частота поодиноких підвищень рівня АлАТ, що у 3 рази перевищувала верхню межу норми, була значно більшою в групі вивчення симвастатину у перший рік досліджень (відповідно 20,8,  $p=0,023$ ), ніж пізніше. Підви-

щення активності трансаміназ потребувало відміни терапії у 8 хворих в групі симвастатину (n=2221) і у 5 — в групі плацебо (n=2223). Із 1986 пацієнтів, які приймали симвастатин у дослідженні 4S з нормальними початковими ПФП, тільки у 8 (0,4 %) виникло послідовне зростання ПФП — у 3 рази вище верхньої межі норми і/або було припинено лікування цим препаратом через підвищення активності трансаміназ протягом 5,4 року (середня тривалість спостереження). В усіх пацієнтів початкова доза симвастатину становила 20 мг, у 37 % — була підвищена до 40 мг.

У двох контрольованих клінічних дослідженнях, пов'язаних з прийомом симвастатину протягом 6 міс, у 1105 пацієнтів частота персистуючого підвищення активності печінкових трансаміназ становила 0,7 і 1,8 % при дозах 40 і 80 мг відповідно.

Функцію печінки рекомендується досліджувати до початку лікування і періодично під час його проведення у всіх пацієнтів протягом першого року лікування або протягом року після останнього підвищення дози. Пацієнтів, у яких дозу підвищують до 80 мг, слід додатково обстежувати через 3 міс. Особливу увагу слід приділяти тим хворим, у яких активність трансаміназ сироватки крові підвищується. У цих пацієнтів проби слід негайно повторити, а в подальшому виконувати частіше. Якщо активність трансаміназ має тенденцію до підвищення, особливо, якщо вона зростає понад трикратну верхню межу норми ULN і є стійкою, прийом препарату слід припинити.

З обережністю ЗОКОР® слід призначати хворим, які зловживають алкоголем і/або мають в анамнезі захворювання печінки. Захворювання печінки в гострій фазі або підвищення активності трансаміназ з нез'ясованої причини є протипоказаннями до застосування симвастатину.

Як і в разі застосування інших гіполіпідемічних засобів, під час лікування симвастатином відзначали помірне (що не перевищувало трикратну ULN) зростання активності трансаміназ. Такого роду відхилення виникали невдовзі після початку прийому симвастатину, часто були швидкоминучими, не супроводжувалися будь-якими іншими симптомами і не вимагали припинення лікування.

#### *Вплив на функцію органа зору*

За відсутності будь-якого медикаментозного лікування збільшення площі помутніння кришталика вважають наслідком процесу старіння. Відомі на сьогодні дані довготривалих клінічних досліджень не свідчать про існування шкідливого впливу симвастатину на кришталик.

#### *Застосування в період вагітності*

ЗОКОР® протипоказаний у період вагітності. Атеросклероз є хронічним процесом, і припинення прийому

ліпідознижувальних засобів у період вагітності суттєво не впливає на результати довготривалого лікування первинної гіперхолестеринемії. Більше того, ХС та інші продукти циклу біосинтезу ХС необхідні для нормального розвитку плода, в тому числі синтезу стероїдів та компонентів клітинних мембран. Оскільки інгібітори HMG-CoA редуктази, такі, як ЗОКОР®, пригнічують синтез ХС і, можливо, інших продуктів циклу біосинтезу ХС, призначення ЗОКОР® у період вагітності протипоказане. ЗОКОР® може бути призначений жінкам дітородного віку тільки в тих випадках, коли ймовірність настання вагітності дуже низька. Якщо під час лікування ЗОКОРОМ® діагностують вагітність, препарат необхідно відмінити, а жінка повинна бути попереджена про можливий ризик для плода.

Є кілька повідомлень про вроджені аномалії у новонароджених, чій матері в період вагітності приймали інгібітори HMG-CoA редуктази (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ). В огляді приблизно у 100 вагітних жінок (проспективно підлягали спостереженню), які приймали ЗОКОР® чи інший структурно подібний інгібітор HMG-CoA редуктази, частота вродженої патології, спонтанного переривання вагітності і смерті плода чи порушення його розвитку не перевищувала очікувану в загальній популяції. Оскільки безпека застосування препарату у період вагітності не встановлена і немає явної користі від лікування ЗОКОРОМ® у цей час; лікування слід негайно припинити після виявлення вагітності.

#### *Призначення в період годування груддю*

Невідомо, чи проникає симвастатин або його метаболіти у грудне молоко. Оскільки більшість лікарських засобів зазнає екскреції з грудним молоком, а також через високий ризик побічних проявів, жінкам, що приймають ЗОКОР®, слід утриматися від годування груддю (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

#### *Застосування в педіатрії*

Безпека та ефективність застосування препарату у дітей не встановлені. На цей час призначати ЗОКОР® дітям не рекомендується.

#### *Призначення пацієнтам похилого віку*

Ефективність застосування симвастатину у хворих віком старше 65 років під час контрольованих клінічних досліджень, яку оцінювали за зниженням рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ, виявилася такою ж, як і для популяції в цілому. Збільшення частоти побічних ефектів, підтверджених даними клінічних або лабораторних досліджень, не відзначено.

#### **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**

Ризик рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні ЗОКОРУ® з препаратами, які мають суттєво

вий пригнічувальний ефект на цитохром P450 3A4 в терапевтичних дозах (такими, як циклоспорин, мібефрадил, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, нефазодон), похідними фіброевої кислоти або нікотинової кислоти (див. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, Вплив на м'язи).

#### *Похідні кумаринового ряду*

Під час двох клінічних досліджень, одне з яких проводили за участю здорових добровольців, а інше — за участю хворих з гіперхолестеринемією, симвастатин у дозі 20–40 мг на день посилював дію кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, представлений у вигляді Стандартного міжнародного коефіцієнта (International Normalized Ratio — INR), зростав від 1,7 до 1,8 і від 2,6 до 3,4 у добровольців і у хворих відповідно. У пацієнтів, що приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час необхідно визначати перед початком лікування симвастатином і досить часто протягом початкового його періоду з метою підтвердження відсутності значних відхилень показника протромбінового часу. Як тільки цей показник стабілізується, протромбіновий час можна перевіряти з частотою, звичайно рекомендованою під час лікування антикоагулянтами кумаринового ряду.

При зміні дози або відміні симвастатину слід повторити ту ж процедуру.

У хворих, які не приймали антикоагулянтів, лікування симвастатином не було пов'язане з кровотечею або зміною протромбінового часу.

#### **ПОБІЧНІ ПРОЯВИ**

Загалом ЗОКОР® добре переноситься; побічні прояви були здебільшого незначними і швидкоминучими за природою. Менш ніж у 2 % хворих контрольовані клінічні випробування були припинені через розвиток побічних проявів, спричинених ЗОКОРОМ®.

Під час контрольованих клінічних випробувань, що передували надходженню препарату у продаж, більше ніж в 1 % випадків відбувалися побічні прояви, що розцінювалися дослідниками як такі, що можливо, ймовірно або напевно були пов'язані із застосуванням препарату: біль у животі, запор, здуття живота. Іншими побічними проявами, які відзначали у 0,5–0,9 % хворих, були астения та головний біль.

#### *Міопатія виникала рідко.*

У Скандинавському дослідженні впливу симвастатину на показник виживання (4S) за участю 4444 хворих, які приймали 20–40 мг ЗОКОРУ® на добу, виявлено, що безпека і переносимість ЗОКОРУ® (2221 хворий) чи плацебо (2223 хворих) були подібними при середній тривалості лікування 5,4 року.

Під час неконтрольованих клінічних досліджень та після надходження препарату у продаж відзначали такі додаткові побічні прояви: нудота, діарея, шкірна висипка, диспепсія, зуд, алопеція, запаморочення, судороги, міалгія, панкреатит, парестезія, периферична нейропатія, блювання та анемія. Зрідка відзначали рабдоміоліз і гепатит/жовтяницю, а також виражений синдром надчутливості, який проявлявся деякими з таких проявів: ангіоневротичним набряком, вовчакоподібним синдромом, ревматичною поліміалгією, васкулітом, тромбоцитопенією, еозинофілією, зростанням ШОЕ, артритом, артралгіями, кропив'яркою, фотосенсибілізацією, жаром, припливами крові до обличчя, задишкою та нездуванням.

#### *Вплив препарату на результати лабораторних досліджень*

Зрідка повідомлялося про значне і стійке підвищення активності трансаміназ сироватки крові. Відзначали зростання активності лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази. Відхилення ПФП загалом були незначними і короткочасними. Є повідомлення про підвищення рівнів КК сироватки крові скелетно-м'язового походження (див. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ).

#### **ПЕРЕДОЗУВАННЯ**

Відомі кілька випадків передозування препарату, максимальна прийнята доза становила 450 мг. У жодного з хворих не відзначено специфічних симптомів і наслідків цього. У випадку передозування слід застосовувати загальноприйнятні заходи.

#### **ФОРМА ВИПУСКУ**

Таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг.

#### **ЗБЕРІГАННЯ**

Зберігати при температурі нижче 30 °С. Не допускати короткочасного підвищення температури зберігання понад 50 °С.

Лікарі і фармацевти можуть отримати більш докладну інформацію про препарати у представництві компанії «Мерк Шарп і Доум» за адресою:

01030, Київ, вул. Пирогова, 4/26, 5-й поверх  
Тел.: (044) 246-57-65, 246-57-56, 490-67-05  
Факс.: (044) 246-57-66

**Л.Г. Воронков**

## **Хронічна серцева недостатність**

Редактор *І.М. Чубко*

Коректор *Л.О. Сідько*

Комп'ютерна верстка *А.В. Корженівська*

Підписано до друку 10.09.2004.

Формат 60x841/24. Гарн. Times ET. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 2,79. Обл.-вид. арк. 2,97.

Зам. № 166. Наклад 2000.

Видавець ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво ДК № 340

Видрукувано ТОВ «Четверта хвиля», 01030,

Київ, вул. Володимирська, 57, тел. 459-08-67

**Ця публікація є частиною освітньої програми, яку проводить компанія Merck Sharp & Dohme. Наведена інформація є думкою незалежних учених і експертів і не обов'язково збігається з думкою компанії Merck Sharp & Dohme.**